

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-208946

(43)公開日 平成5年(1993)8月20日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 257/18		8318-4H		
A 6 1 K 31/155		8413-4C		
31/165		8413-4C		
31/19		8413-4C		
31/195		8413-4C		

審査請求 未請求 請求項の数19(全 81 頁) 最終頁に続く

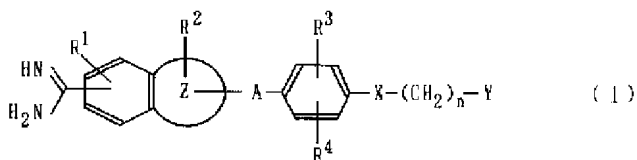
(21)出願番号	特願平4-292892	(71)出願人	000002831 第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋3丁目14番10号
(22)出願日	平成4年(1992)10月30日	(72)発明者	永原 孝恭 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内
(31)優先権主張番号	特願平3-286088	(72)発明者	金谷 直明 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内
(32)優先日	平3(1991)10月31日	(72)発明者	稲村 和枝 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内
(33)優先権主張国	日本 (J P)	(74)代理人	弁理士 有賀 三幸 (外3名) 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 芳香族アミジン誘導体及びその塩

(57)【要約】

* N誘導体又はその塩を有効成分とする抗血液凝固剤。

【構成】 次の一般式(1)で表わされる芳香族アミジ* 【化1】



[] で示される基は、インドリル、ベンゾフラニル、ベン

ゾチエニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ナフチル、テトラヒドロナフチル及びインダニルより選ばれる基を示し、Xは単結合、酸素原子、硫黄原子又はカルボニル基を示し、Yは置換基を有していてもよい飽和もしくは不飽和の5～6員の

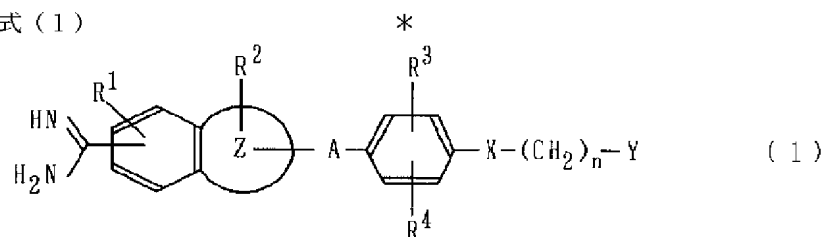
複素環式基もしくは環状炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基又は置換基を有していてもよいアミノアルキル基を示す]

【効果】 この化合物は優れたFXa阻害作用に基づく抗血液凝固作用を示す。

【特許請求の範囲】

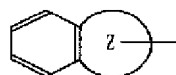
【請求項1】 一般式(1)

*【化1】



〔式中、 R^1 は水素原子又は低級アルコキシ基を示し、 R^2 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基又はアルコキシカルボニルアルキル基を示し、 R^3 は水素原子、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシアルコキシ基又はアルコキシカルボニルアルコキシ基を示し、 R^4 は水素原子、水酸基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示し、 n は0~4の数を示し、 A は1~2個のヒドロキシアルキル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキルもしくはアルコキシカルボニルアルキル基が置換していてもよい炭素数1~4のアルキレン基を示し、 X は単結合、酸素原子、硫黄原子又はカルボニル基を示し、 Y は置換基を有していてもよい飽和もしくは不飽和の5~6員の複素環式基もしくは環状炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基又は置換基を有していてもよいアミノアルキル基を示し、

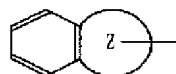
【化2】



で示される基は、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ナフチル、テトラヒドロナフチル及びビンダニルより選ばれる基を示す〕で表わされる芳香族アミジン誘導体又はその塩。

【請求項2】

【化3】



で示される基が、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、インドリル、ベンゾチエニル、ベンズチアゾリル、ナフチル及びテトラヒドロナフチルより選ばれる基からなる請求項1記載の芳香族アミジン誘導体又はその塩。

【請求項3】 飽和又は不飽和の5~6員環の複素環式基が、ヘテロ原子として1~2個の窒素原子又は酸素原子を含むものである請求項1記載の芳香族アミジン誘導体又はその塩。

【請求項4】 $2 - [4 - [(1 - \text{アセトイミドイル} - 3 - \text{ピロリジニル}) \text{オキシ}] \text{フェニル}] - 3 - (7 - \text{アミジノ} - 2 - \text{ナフチル}) \text{プロピオン酸又はその塩。}$

ミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項5】 $(+) - 2 - [4 - [(3S) - 1 - \text{アセトイミドイル} - 3 - \text{ピロリジニル}) \text{オキシ}] \text{フェニル}] - 3 - (7 - \text{アミジノ} - 2 - \text{ナフチル}) \text{プロピオン酸又はその塩。}$

【請求項6】 $(2S) - 2 - [4 - [(3S) - 1 - \text{アセトイミドイル} - 3 - \text{ピロリジニル}) \text{オキシ}] \text{フェニル}] - 3 - (7 - \text{アミジノ} - 2 - \text{ナフチル}) \text{プロピオン酸又はその塩。}$

【請求項7】 $(2R) - 2 - [4 - [(3R) - 1 - \text{アセトイミドイル} - 3 - \text{ピロリジニル}) \text{オキシ}] \text{フェニル}] - 3 - (7 - \text{アミジノ} - 2 - \text{ナフチル}) \text{プロピオン酸又はその塩。}$

【請求項8】 $2 - [4 - [(1 - \text{アセトイミドイル} - 2 - \text{ピロリジニル}) \text{メトキシ}] \text{フェニル}] - 3 - (5 - \text{アミジノベンゾ} [b] \text{チエン} - 2 - \text{イル}) \text{プロピオン酸又はその塩。}$

【請求項9】 $(+) - 2 - [4 - [(2S) - 1 - \text{アセトイミドイル} - 2 - \text{ピロリジニル}) \text{メトキシ}] \text{フェニル}] - 3 - (5 - \text{アミジノベンゾ} [b] \text{チエン} - 2 - \text{イル}) \text{プロピオン酸又はその塩。}$

【請求項10】 $2 - [4 - [(1 - \text{アセトイミドイル} - 4 - \text{ピロリジニル}) \text{オキシ}] \text{フェニル}] - 3 - (7 - \text{アミジノ} - 2 - \text{ナフチル}) \text{プロピオン酸又はその塩。}$

【請求項11】 $(+) - 2 - [4 - [(1 - \text{アセトイミドイル} - 4 - \text{ピロリジニル}) \text{オキシ}] \text{フェニル}] - 3 - (7 - \text{アミジノ} - 2 - \text{ナフチル}) \text{プロピオン酸又はその塩。}$

【請求項12】 請求項1記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する血液凝固抑制剤又は血栓もしくは塞栓の予防・治療剤。

【請求項13】 請求項2記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する血液凝固抑制剤又は血栓もしくは塞栓の予防・治療剤。

【請求項14】 請求項3記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する血液凝固抑制剤又は血栓もしくは塞栓の予防・治療剤。

【請求項15】 請求項4記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する血液凝固抑制剤又は血栓もしくは塞栓の予防・治療剤。

【請求項16】 請求項5記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する血液凝固抑制剤又は血栓もしくは

塞栓の予防・治療剤。

【請求項17】 請求項6記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する血液凝固抑制剤又は血栓もしくは塞栓の予防・治療剤。

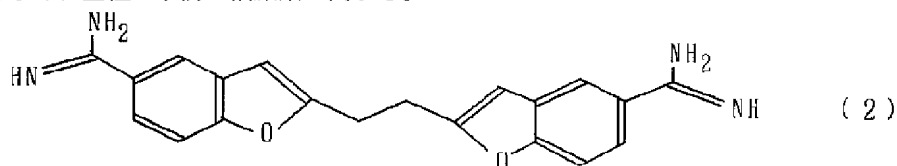
【請求項18】 請求項9記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する血液凝固抑制剤又は血栓もしくは塞栓の予防・治療剤。

【請求項19】 請求項11記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する血液凝固抑制剤又は血栓もしくは塞栓の予防・治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、活性化血液凝固第X因子（以下F X aと略す）を可逆的に阻害して強力な抗凝固作用を示す経口投与可能な芳香族アミジン誘導体又はその塩、及びそれらを有効成分として含有する血液凝固抑制剤又は血栓もしくは塞栓の予防・治療剤に関する。＊

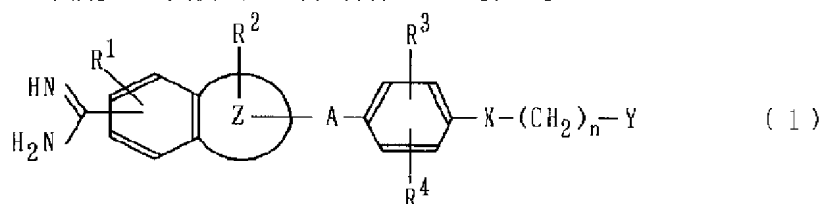


【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、このD A B EはF X a阻害作用だけでなくトロンビン阻害作用も有し、これらの作用の分離が不十分な上、水溶性が甚だ低く、経口投与では抗凝固作用を示さない等の欠点を有する。従って、更にF X aに特異的で活性が高く、かつ溶解性が良好で経口投与でも有効な薬剤の開発が臨床 30 上望まれていた。

【0005】

【課題を解決するための手段】上記実状に鑑み本発明者＊



【0008】〔式中、R¹ は水素原子又は低級アルコキシ基を示し、R² は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基又はアルコキシカルボニルアルキル基を示し、R³ は水素原子、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシアルコキシ基又はアルコキシカルボニルアルコキシ基を示し、R⁴ は水素原子、水酸基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示し、nは0～4の数を示し、Aは1～2個のヒドロ 40 キシアルキル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、

＊【0002】

【従来の技術】従来、血栓形成抑制剤として抗トロンビン剤の開発が行われてきたが、この抗トロンビン剤は抗凝固作用とともにトロンビンによる血小板の凝集作用も併せて抑制することから出血傾向をきたす危険のあることが知られており、凝固能のコントロールを容易に行えるものではなかった。そこで、トロンビン阻害作用以外の作用機序に基づく抗凝固剤の開発が行われ、この中から、F X a阻害作用に基づく抗凝固剤として次式(2) 10 で表わされる1, 2-ビス(5-アミノ-2-ベンゾフラニル)エタン(以下D A B Eと略称する)〔トロンボシスリサーチ(THROMBOSIS RESEARCH)19巻, 339-349ページ, 1980年〕が見いだされた。

【0003】

【化4】

※らは、種々の芳香族アミジン誘導体を合成し、その薬理作用を検討した結果、下記一般式(1)で表わされる芳香族アミジン誘導体又はその塩が、良好な水溶性を有し、経口投与においても強くF X aを特異的かつ可逆的に阻害し強力な抗凝固作用を示し、血栓・塞栓に基づく 30 種々の疾病の予防並びに治療薬として有用であることを見いだし本発明を完成した。

【0006】すなわち、本発明は次の一般式(1)

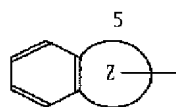
【0007】

【化5】

カルボキシアルキルもしくはアルコキシカルボニルアルキル基が置換していてもよい炭素数1～4のアルキレン基を示し、Xは単結合、酸素原子、硫黄原子又はカルボニル基を示し、Yは置換基を有していてもよい飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基もしくは環状炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基又は置換基を 40 有していてもよいアミノアルキル基を示し、

【0009】

【化6】



【0010】で示される基は、インドリル、ベンゾフランニル、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ナフチル、テトラヒドロナフチル及びインダニルより選ばれる基を示す]で表わされる芳香族アミジン誘導体又はその塩に係るものである。

【0011】また、本発明は上記一般式(1)の化合物又はその塩を有効成分として含有する血液凝固抑制剤又は血栓もしくは塞栓の予防・治療剤に係るものである。

【0012】本発明の一般式(1)で表わされる化合物において、低級アルキル基としては、炭素数1~6の直鎖状、分枝状又は環状のアルキル基のいずれをも挙げることができ、具体例としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第二級又は第三級ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基等が挙げられる。低級アルコキシ基としては炭素数1~6のものを挙げることができ、具体例としてはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第二級又は第三級ブトキシ基が挙げられる。アルコキシカルボニル基としてはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル基等が挙げられる。カルボキシアルキル基としてはカルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル基等が挙げられる。アルコキシカルボニルアルキル基としてはメトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、プロポキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチル、メトキシカルボニルプロピル、エトキシカルボニルプロピル基等が挙げられる。カルボキシアルコキシ基としてはカルボキシメトキシ、カルボキシエトキシ、カルボキシプロポキシ基等が挙げられ、アルコキシカルボニルアルコキシ基としてはメトキシカルボニルメトキシ基、エトキシカルボニルメトキシ基、プロポキシカルボニルメトキシ基、メトキシカルボニルエトキシ基、エトキシカルボニルエトキシ基等が挙げられる。ヒドロキシアルキル基としてはヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル基等が挙げられる。炭素数1~4のアルキレン基としてはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基等が挙げられる。

【0013】また、飽和もしくは不飽和の5~6員の複素環式基としては、ヘテロ原子として1~2個の窒素原子又は酸素原子を含む複素環式基が好ましい。このような複素環の具体例としてはピロリジン、ピペリジン、イミダゾリン、ピペラジン、テトラヒドロフラン、ヘキサヒドロピリミジン、ピロール、イミダゾール、ピラジン、ピロリジノン、ピペリジノン、モルホリン等が挙げ

6

られる。また、飽和もしくは不飽和の環状炭化水素基としては、シクロペンチル、シクロヘキシル基等が挙げられる。また、アミノアルキル基としては、アミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基等が挙げられる。なお、これらの複素環式基又は環状炭化水素基に置換し得る基としては低級アルキル、低級アルカノイル、カルバモイル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、ホルムイミドイル、アルカノイミドイル、ベンズイミドイル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルキルカルボニルアルキル、アミノアルキル、アルカノイルアミノ、アルカノイルアミノアルキル、イミノ、アルコキシカルボニルイミノ基等が挙げられる。また、アミノ基又はアミノアルキル基のアミノ部分に置換し得る基としては、低級アルキル、ピロリジニル、ピラジリル、カルバモイル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、低級アルカノイル、ホルムイミドイル、アルカノイミドイル、ベンズイミドイル、アルコキシカルボニル基等が挙げられる。なお、ここで示したアルキル、アルコキシ、アルカノイル等の基の炭素数は1~6が好ましい。

【0014】本発明化合物(1)には、不斉炭素原子が存在することがあり、当該不斉炭素原子に基づく光学異性体あるいは立体異性体が存在するが、これらの光学異性体、立体異性体及びこれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。

【0015】本発明化合物(1)の塩としては、医薬的に許容し得る塩であれば特に限定されないが、具体的には、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、磷酸塩、硝酸塩、硫酸塩等の鉱酸塩類；メタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の有機スルホン酸塩類；並びに酢酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩等の有機カルボン酸塩類が挙げられる。

【0016】本発明化合物(1)のうち、特に好ましいものを例示すれば以下の通りである。

- ・2-[4-[((3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸
- ・(+)-2-[4-[((3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸
- ・(2S)-2-[4-[((3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸
- ・(2R)-2-[4-[((3R)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸
- ・2-[4-[((1-アセトイミドイル-4-ピペリジ

10

20

30

40

50

7

ニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7-アミノ-2-
ナフチル) プロピオン酸

・ (+) - 2 - [4 - [(1-アセトイミドイル-4-
ピペリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7-アミノ-2-
ナフチル) プロピオン酸

・ 2 - [4 - [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジ
ニル) オキシ] フェニル] - 3 - (5-アミノベンゾ
[b] チエン-2-イル) プロピオン酸

・ 2 - [4 - [((2S) - 1-アセトイミドイル-2
-ピペリジニル) メトキシ] フェニル] - 3 - (5-ア
ミノベンゾ [b] チエン-2-イル) プロピオン酸

・ (+) - 2 - [4 - [((2S) - 1-アセトイミド
イル-2-ピペリジニル) メトキシ] フェニル] - 3 -
(5-アミノベンゾ [b] チエン-2-イル) プロピ
オン酸

・ 3 - [4 - [((3S) - 1-アセトイミドイル-3

8

-ピペリジニル) オキシ] フェニル] - 4 - (5-アミ
ジノベンゾ [b] チエン-2-イル) 酪酸

・ 2 - [4 - [((3S) - 1-アセトイミドイル-3
-ピペリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (6-アミ
ジノ-1-エチル-2-インドリル) プロピオン酸

・ 2 - [4 - [((3R) - 1-アセトイミドイル-3
-ピペリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (6-アミ
ジノ-1-エチル-2-インドリル) プロピオン酸

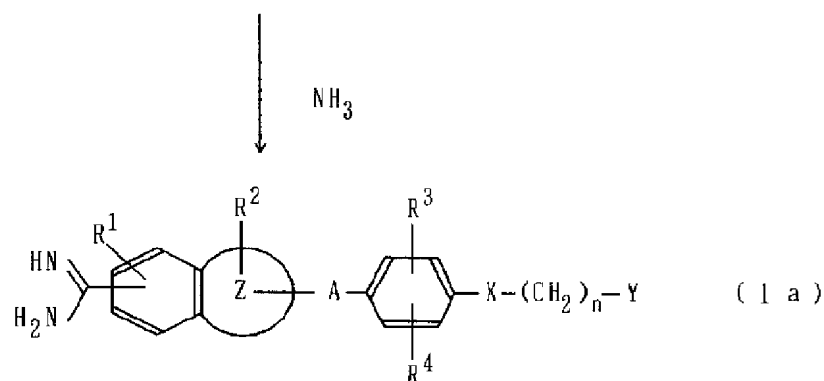
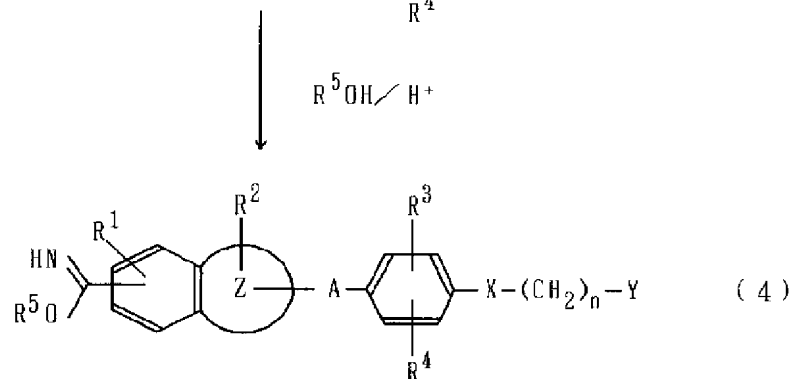
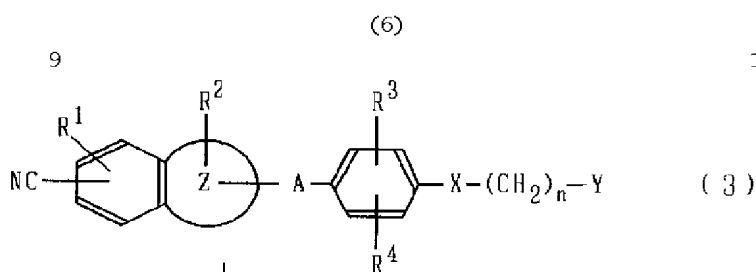
・ 2 - [4 - [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジ
ニル) オキシ] フェニル] - 3 - (6-アミノ-1-
エチル-2-インドリル) プロピオン酸

【0017】本発明化合物(1)は、基本的には、例え
ば以下の反応式に従って製造することができる。

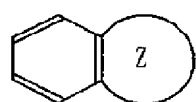
【0018】

【化7】

10



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 n 、 A 、 X 、 Y 及び



は前記と同じ意味を示し、 R^5 は低

級アルキル基を示す〕

【0019】すなわち、式(3)で表わされるニトリル体(3)にハロゲン化水素の存在下アルコール(R^5OH)を反応させ、得られるイミダート体(4)にアンモニアを反応させることにより、芳香族アミジン誘導体(1a)が製造される。

【0020】ニトリル体(3)とアルコール(R^5OH)との反応は、例えばニトリル体(3)に塩化水素、臭化水素等のハロゲン化水素の存在下、当量～大過剰のメタノール、エタノール、プロパノール等の炭素数1～6のアルコール(R^5OH)を作用させることにより行われる。必要ならば溶媒として、ジエチルエーテル等の脂肪族エーテル類、クロロホルム、ジクロロメタン等の

ハロゲン化炭化水素類、ベンゼン等の非プロトン性溶媒又はこれらの混合溶媒を使用してもよい。反応は通常-20℃～+60℃の温度で3～220時間行われる。好ましくは大過剰のメタノール、あるいはエタノール存在下クロロホルム又はジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類を溶媒として-8℃～+30℃で10～96時間行われる。

【0021】得られたイミダート体(4)とアンモニアの反応は、例えばイミダート体(4)にエタノール、プロパノール等の炭素数1～4のアルコール類、ジエチルエーテル等の脂肪族エーテル類、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン等の非プロトン性溶媒、

N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中あるいはこれらの混合溶媒中アンモニアを反応させることにより行われる。この反応は通常、 -10°C ～ $+140^{\circ}\text{C}$ の温度で0.5～200時間行われる。好ましくはエタノール中 -8°C ～ $+30^{\circ}\text{C}$ で10～96時間行われる。

【0022】原料として用いるニトリル体(3)中にカルボキシル基が存在する場合又はアルコキシカルボニル基が存在する場合は、上記のイミダート化反応により当該カルボキシル基又はアルコキシカルボニル基はエステル化、又は使用するアルコール(R^5OH)とエステル交換される。従って、この反応で得られる化合物(1a)中のカルボキシル基はエステル化されており、芳香族アミジン誘導体のうち、遊離カルボキシル基を有する化合物を得ようとする場合は、この化合物(1a)を更に加水分解反応に付す必要がある。この加水分解反応は、例えば塩酸、硫酸等の鉱酸又はp-トルエンスルホン酸等の有機酸の水溶液中 -10°C ～加熱還流の条件下0.5～550時間の条件で処理することにより、好ましくは -5°C ～加熱還流の条件下で0.5～350時間

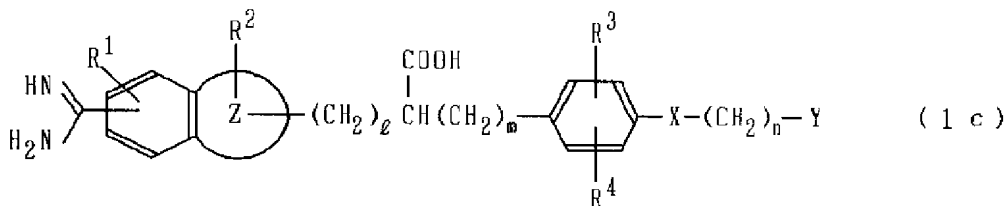
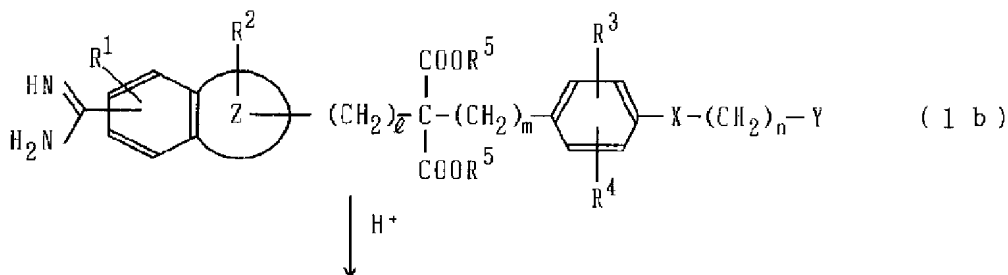
処理することにより行われる。
【0023】また、この加水分解反応に際し、化合物(1a)中に強酸により分解しやすい他の基が存する場合、加水分解反応に先立ち、アミノ基をtert-ブトキシカルボニル基等の保護基で保護し、塩基性条件下でエステル加水分解を行った後、脱保護を行うのが好ま*

＊しい。ここでアミノ基の保護は、例えば(1a)に水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトンあるいはこれらの混合溶媒中、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等の塩基の存在下2-(tert-ブトキシカルボニルオキシイミノ)-2-フェニルアセトニトリルを反応させることにより行われる。反応は通常、 $0\sim50^{\circ}\text{C}$ の温度で0.5～48時間行われ、好ましくは $5\sim30^{\circ}\text{C}$ の温度で1～24時間行われる。得られる保護体のエステル加水分解、及びこれにつづく脱保護は、例えば水、あるいは含水エタノール、含水メタノール、含水テトラヒドロフラン、含水ジオキサンなどの溶媒中、保護体を水酸化ナトリウム、あるいは水酸化カリウム等の水溶液で処理し、更に塩酸で処理することにより行われる。エステル加水分解の反応は通常 $0\sim50^{\circ}\text{C}$ の温度で0.5～48時間行われ、好ましくは $5\sim30^{\circ}\text{C}$ の温度で1～24時間行われる。脱保護の反応は通常、 $0\sim60^{\circ}\text{C}$ の温度で0.5～24時間、好ましくは 25°C の温度で1～6時間行われる。

【0024】また、化合物(1a)の基A中、1個の炭素原子上に2個のアルコキシカルボニル基が結合している場合には、下記の反応式に従い、加水分解と脱炭酸を同時に行わせることもできる。

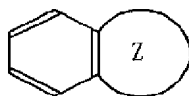
【0025】

【化8】



〔式中、 ℓ 及び m はそれぞれ0又は1の数を示し、 R^1 、 R^2 、

R^3 、 R^4 、 R^5 、 n 、 X 、 Y 及び



は前記と同じ

意味を示す〕

【0026】この反応は、例えば塩酸、硫酸等の鉱酸又 50 はp-トルエンスルホン酸等の有機酸の水溶液中 -20

13

14

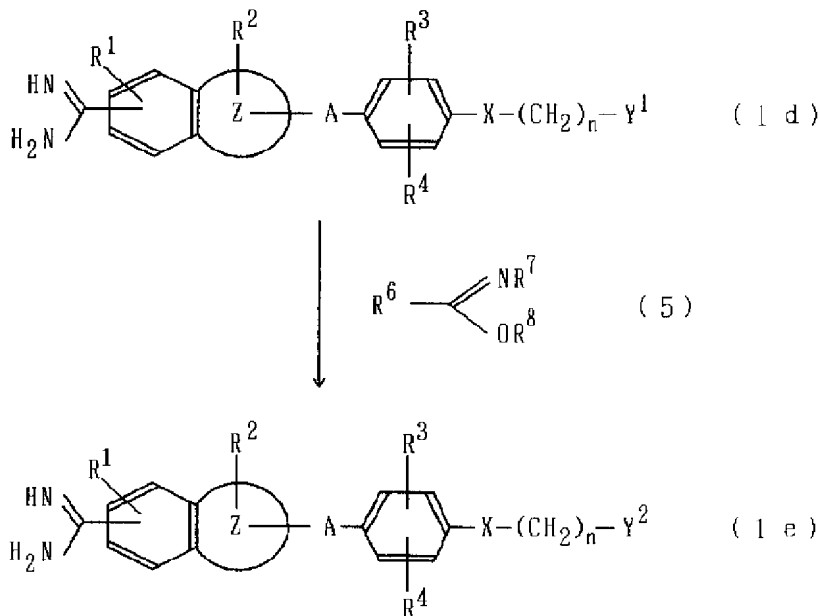
℃～加熱還流の条件下0.5～550時間の条件で処理することにより、好ましくは-5℃～加熱還流の条件下で0.5～350時間処理することにより行われる。

【0027】また、本発明化合物(1)のうち、基Y中にイミドイル基を有する化合物(1e)を得ようとする*

*場合は、下記反応式に従い、基Y中に一級又は二級アミノ基を有する化合物(1d)にイミダート化合物(5)を反応させればよい。

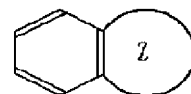
【0028】

【化9】



〔式中、Y¹は前記Yにおいて置換基として一級又は二級アミノ基を有する基を示し、Y²は前記Yにおいて置換基としてイミドイル基を有する基を示し、R⁶及びR⁷はそれぞれ水素原子、低級アルキル基又はフェニル基を示し、R⁸は低級アルキル基又はベ

ンジル基を示し、R¹、R²、R³、R⁴、n、A、X及び



は前記と同じ意味を示す〕

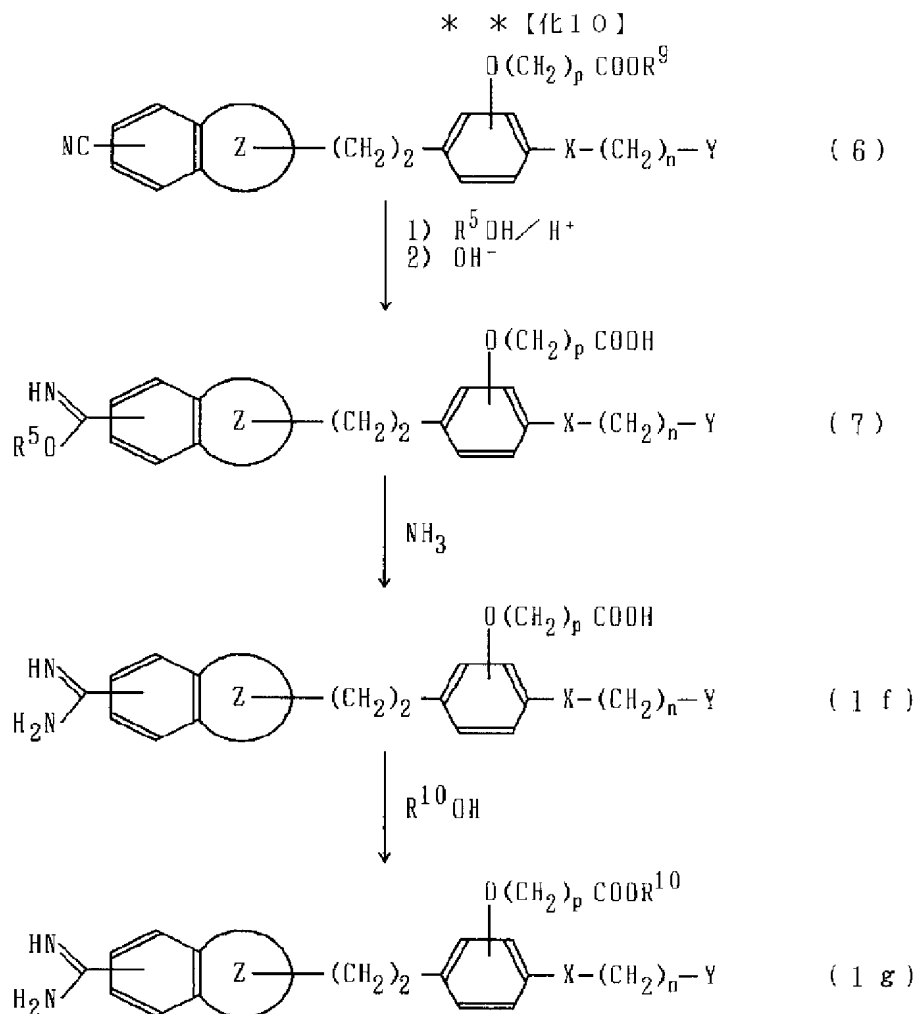
【0029】このイミドイル化反応は、例えば化合物(1d)に水、エタノール、プロパノール等の炭素数1～4のアルコール類、あるいはジエチルエーテル等の脂肪族エーテル類、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒又はこれらの混合溶媒中、当量～大過剰のイミダート化合物(5)を、トリエチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基存在下反応させることにより行われる。反応は通常-20℃～+70℃で1分～168時間、好ましくは-10℃～+40℃で1分～72時間行われる。また、化合物(1e)にアルコキシカルボニル基が結合している場合には必要に応じ加水分解を行うことができる。この反応は、例えば塩酸、硫酸等の鉱酸又はp-トルエンスルホン酸等の有機酸の水溶液中-20℃～加熱還流の条件下0.5～550時間の条件で処理することにより、好ましくは-5℃～加

熱還流の条件下で0.5～350時間処理することにより行われる。

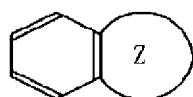
【0030】本発明においては、原料化合物中にカルボキシル基、アミノ基等の置換基が存在する場合、かかる官能基を適宜保護して必要な反応を行い、しかる後に該保護基を脱離せしめることが望ましい。一方、アミノ化、イミダート化等の反応に際し、悪影響を与えなければ、かかる官能基を保護することなく反応を行うこともできる。ここで一級又は二級アミノ基の保護基としてはtert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、トリフェニルメチル基等が挙げられる。更に、例えば以下の反応のように、アミノ化反応又はイミダート化反応の後にエステル加水分解を行い、後に必要に応じて再度エステル化することによりアルコキシカルボニル置換体を得ることもできる。

40

50



〔式中、 R^9 は水素原子又は低級アルキル基を、 R^{10} は低級アルキル基を、 p は1～2の数を示し、 R^5 、 n 、 X 、 Y 及び



は前記と同じ意味を示す〕

【0032】すなわち、式(6)で表わされるニトリル体にハロゲン化水素の存在下アルコール(R^5OH)を反応させ、得られるイミダート・エステル体を塩基処理し加水分解を行って、イミダート・カルボン酸誘導体(7)とし、アンモニアを反応させることによりアミノ基置換芳香族化合物(1 f)が製造される。当該化合物(1 f)をエステル化することにより(1 g)が製造される。ニトリル体(6)とアルコール(R^5OH)の反応は、例えば式(6)で表わされるニトリル体に塩化水素、臭化水素等のハロゲン化水素の存在下、当量～大過剰のメタノール、エタノール、プロパノール等の炭素数1～6のアルコール(R^5OH)を作用させることにより行われる。必要ならば溶媒として、ジエチルエーテ

ル等の脂肪族エーテル系溶媒、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン等の非プロトン性溶媒又はこれらの混合溶媒を使用してもよい。反応は通常 $-10^\circ\text{C} \sim +60^\circ\text{C}$ の温度で3～120時間行われる。好ましくは大過剰のメタノール、あるいはエタノール存在下クロロホルム又はジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素を溶媒として $-8^\circ\text{C} \sim +30^\circ\text{C}$ で10～96時間行われる。ついで、反応液を濃縮乾固後、残留物を強アルカリ水溶液で処理することにより、中和並びにエステルの加水分解が行われ、式(7)で表わされるイミダート・カルボン酸体が製造される。反応は通常、水酸化ナトリウムあるいは水酸化カリウムの水溶液中で、 $-10^\circ\text{C} \sim +60^\circ\text{C}$ で0.2～5時間、好ましくは

0～25℃で0.5～2時間行われる。得られたイミダート・カルボン酸体(7)とアンモニアの反応は、例えばイミダート・カルボン酸体(7)にエタノール、プロパノール等の炭素数1～4のアルコール類、ジエチルエーテル等の脂肪族エーテル系溶媒、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン等の非プロトン性溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中あるいはこれらの混合溶媒中塩化アンモニウム、アンモニアあるいはこれらの混合物を反応させることにより行われる。反応は通常、-10℃～+140℃の温度で0.5～200時間行われる。好ましくはエタノール中-8℃～+30℃で10～96時間行われる。式(1f)で表わされるアミノ化合物のエステル化は、例えば式(1f)で表わされるアミノ化合物にエタノール、プロパノール等の炭素数1～4のアルコール類中、塩化チオニルあるいは臭化チオニル等のハロゲン化チオニルを作用させることにより行われる。反応は、通常0℃～加熱還流の条件下で10分～36時間、好ましくは10℃～60℃で10分～24時間行われる。

【0033】本発明化合物(1)の結晶化は、例えば反応終了後の溶液を強塩基性イオン交換樹脂の(OH)型、あるいは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を用いて付加塩の数を調節し、更に水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン等の溶媒中あるいはこれらの混合溶媒中、-10℃～+30℃の条件下処理することにより、好ましくは付加塩の数を1に調節した後、水とエタノールの混合物中0℃～25℃で処理することにより行われる。

【0034】かくして得られた芳香族アミン誘導体(1)及びその塩は、特異的かつ優れたFXa阻害作用を有し、血液凝固抑制剤、血栓・塞栓の予防・治療剤として有用である。この化合物(1)は経口投与でも効果を発揮するため、経口、非経口のいずれでも投与することができる。本発明化合物の投与量は患者の症状、年齢、体重等により適宜増減してもよい。一般的には経口投与の場合成人1人当たり5～1000mg/日、好ましくは10～500mg/日が適当である。投与剤型としては錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が挙げられる。これらは通常の賦形剤、滑沢剤、結合剤等の添加物と共に、公知の製剤技術により製造できる。又、非経口投与の場合成人1人当たり0.1～100mg/日、好ましくは0.5～30mg/日を皮下、静脈内注入、点滴静脈内注入するのが適当である。

【0035】

【発明の効果】本発明化合物は優れたFXa阻害作用に基づく抗血液凝固作用を示す。従って、本発明化合物は何ら血小板には作用することなく、血栓並びに塞栓によって引き起こされる各種疾病例えば脳梗塞、脳血栓、脳塞栓、一過性脳虚血発作(TIA)、心筋梗塞、不安定狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓

症、汎発性血管内凝固症候群、人工血管術後及び人工弁置換後の血栓形成、経皮的経管式冠動脈形成術(PTCA)または経皮的経管式冠動脈再開通療法(PTCR)等の血行再建後の再閉塞、体外循環時の血栓形成などを治療又は予防することができる。

【0036】

【実施例】以下、参考例、実施例及び試験例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

【0037】参考例1

(5-シアノ-3-メチル-2-ベンゾフラン)メチルトリフェニルホスホニウム クロリド

a) 2-アセチル-4-ブロモフェノール13.31g、プロモ酢酸 エチルエステル11.0g及び無水炭酸カリウム9.7gをアセトン70ml中で2時間加熱還流した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮乾固した。得られた残渣をクロロホルムに溶解して水洗後乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をエタノールとn-ヘキサンとの混合物で洗い、不溶の結晶をろ取して、無色板状晶の(2-アセチル-4-ブロモフェニル)オキシ酢酸 エチルエステル16.82gを得た。

mp 66-68℃

b) 金属ナトリウム1.2gを溶解した無水エタノール100mlに、a項で得た(2-アセチル-4-ブロモフェニル)オキシ酢酸 エチルエステル16.8gを加え溶解し、室温で1.5時間攪拌した。反応液を水に注加し、酢酸 エチルエステルにて抽出、有機層を水洗後乾燥した。溶媒を留去し、析出した結晶をろ取、これをエタノールで洗って無色微細針状晶の5-ブロモ-3-メチル-2-ベンゾフランカルボン酸 エチルエステル5.3gを得た。

mp 96-97℃

¹H-NMR(CDC1₃) δ: 1.44(3H, t, J=8Hz), 2.54(3H, s), 4.45(2H, q, J=8Hz), 7.43(2H), 7.73(1H, s)

c) 窒素気流下N-メチル-2-ピロリドン40ml中、b項で得た5-ブロモ-3-メチル-2-ベンゾフランカルボン酸 エチルエステル4.9g、シアン化第一銅2.0g及び触媒量の硫酸銅を浴温200℃で6時間加熱攪拌した。冷後反応液を水にあげ、不溶物をろ去した。ろ液を酢酸 エチルエステルで抽出した。有機層を水洗、乾燥し、濃縮して析出した結晶をろ取することにより、淡褐色の5-シアノ-3-メチル-2-ベンゾフランカルボン酸 エチルエステル3.16gを得た。

mp 156-158℃

¹H-NMR(CDC1₃) δ: 1.45(3H, t, J=8Hz), 2.60(3H, s), 4.45(2H, q, J=8Hz), 7.67(2H), 7.99(1H, s)

d) c項で得た5-シアノ-3-メチル-2-ベンゾフランカルボン酸 エチルエステル3.1gをテトラヒドロフラン60mlに溶解し、氷冷下ヨウ化カルシウム・4水和物2.1g、水素化ホウ素ナトリウム0.63g及び触媒量の炭酸水素ナトリウムを加えて18時間室温で攪拌した。更に、ヨウ化カルシウム・4水和物2.1g、水素化ホウ素ナトリウム0.63gを追加し18時間室温で攪拌した。反応液に酢酸 エチルエステルを加えて希釈し、水洗後乾燥して溶媒を留去した。得られた残渣をクロロホルムを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-ヒドロキシメチル-3-メチル-5-ベンゾフランカルボニトリル1.96gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.8 (1H, br), 2.28 (3H, s), 4.78 (2H, s), 7.52 (2H), 7.82 (1H, s)

e) d項で得た2-ヒドロキシメチル-3-メチル-5-ベンゾフランカルボニトリル1.92gをジエチルエーテル50mlに加え氷冷下ピリジン3滴、塩化チオニル1.65mlを加えて室温で4.5時間攪拌した。反応液を氷水にあげ、クロロホルムで抽出し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液ついで水で洗い乾燥後濃縮乾固し、2-クロロメチル-3-メチル-5-ベンゾフランカルボニトリル1.68gを得た。

f) e項で得た2-クロロメチル-3-メチル-5-ベンゾフランカルボニトリル1.68g及びトリフェニルホスフィン3gをキシレン中5時間加熱還流した。冷後、析出した結晶をろ取り、標題化合物3.63gを得た。

mp >270°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.0 (1.5H, s), 2.04 (1.5H, s), 6.09 (2H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.7 (1.8H, m)

【0038】参考例2

(5-シアノ-3-ベンゾフラニル)メチルトリフェニルホスホニウム ブロミド

a) 参考例1のc項で得た5-シアノ-3-メチル-2-ベンゾフランカルボン酸 エチルエステル12.15gをエタノール60mlに溶解し、水酸化ナトリウム5g、水100mlを加え30~40°Cで2時間加熱攪拌した。反応液を氷冷し、希塩酸水を加えpH2とし、析出物をろ取、乾燥して無色プリズム晶の5-シアノ-3-メチル-2-ベンゾフランカルボン酸10.6gを得た。

275-285°Cで昇華

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.54 (3H, s), 7.88 (2H), 8.44 (1H)

b) a項で得た5-シアノ-3-メチル-2-ベンゾフランカルボン酸10.64g及び銅粉2.5gをキノリン65mlに加えて浴温210°Cで30分加熱攪拌し

た。氷水を加えて塩酸でpH1としクロロホルム抽出後、有機層を乾燥し減圧乾固した。残渣をトルエンを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色の3-メチル-5-ベンゾフランカルボニトリル6.89gを得た。

mp 73°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.26 (3H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.53 (3H), 7.85 (1H, s)

c) b項で得た3-メチル-5-ベンゾフランカルボニトリル7.28gの四塩化炭素50mlの溶液を光照射下加熱還流し、この反応液の中へN-プロモコハク酸イミド8.25gと2,2-アゾビス-*iso*-ブチロニトリル160mgの混合物を少量ずつ加えた。3時間加熱還流後析出物をろ去し、ろ液を乾固して残留物をトルエンを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、原料の3-メチル-5-ベンゾフランカルボニトリルと3-プロモメチル-5-ベンゾフランカルボニトリル2:5の混合物8.65gを得た。この粗プロモメチル体8.65gをキシレンに溶解し、トリフェニルホスフィン10gを加えて20分間加熱した。冷後析出物をろ取して無色結晶の標題化合物14.73gを得た。

mp >290°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.88 (2H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.0-8.0 (1.9H, m)

【0039】参考例3

(5-シアノ-7-メトキシ-2-ベンゾフラニル)メチルトリフェニルホスホニウム クロリド

a) 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド10.0gをN,N-ジメチルホルムアミド39mlに溶解した中に、無水炭酸カリウム11.9gを加え室温で攪拌した。同温でこの反応液にクロルアセトン5.0gを滴下し、滴下終了後80°Cで更に1時間攪拌した。反応液を酢酸 エチルエステルで希釈し、濃塩酸でpH2とし有機層を分取した。有機層を乾燥後溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して2-アセチル-5-ブロモ-7-メトキシベンゾフラン4.0gを得た。

mp 107-109°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.62 (3H, s), 3.83 (3H, s), 7.02 (1H), 7.39 (2H)

b) 5規定水酸化ナトリウム水溶液107.6mlに-5°C以下で臭素26.8gを滴下した。ついで、a項で得た2-アセチル-5-ブロモ-7-メトキシベンゾフラン15.0gのジオキサン100ml溶液をゆっくり滴下し、滴下終了後反応液の温度をゆっくり昇温して60°Cで30分攪拌した。冷後濃塩酸にて反応液をpH2とし酢酸 エチルエステルで抽出、有機層を乾燥後濃縮

し、析出した結晶をろ取し、5-ブロモ-7-メトキシ-2-ベンゾフランカルボン酸を得た。この結晶をエタノール200mlに懸濁し、室温攪拌下塩化チオニル10mlを滴下した。更に反応液を2時間加熱還流し、冷後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和、水を加えて析出する結晶をろ取した。この結晶をクロロホルムを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、5-ブロモ-7-メトキシ-2-ベンゾフランカルボン酸 エチルエステル11.33gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.00 (3H, s), 4.43 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 7.02 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.42 (1H, s)

c) b項で得た5-ブロモ-7-メトキシ-2-ベンゾフランカルボン酸 エチルエステル2.0g、シアン化第一銅1.26g、N-メチル-2-ピロリドン100ml及び触媒量の硫酸銅の混合物をアルゴン気流下浴温180-190℃で2時間加熱攪拌した。冷後トルエンと酢酸 エチルエステルの混合物(1:1)及び水を加えて不溶物をろ去し、有機層を水洗後乾燥した。溶媒を留去し、析出する結晶をろ取し、エタノールで洗って、5-シアノ-7-メトキシ-2-ベンゾフランカルボン酸 エチルエステル1.2gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.06 (3H, s), 4.46 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 7.53 (1H, s), 7.64 (1H, d)

d) c項で得た5-シアノ-7-メトキシ-2-ベンゾフランカルボン酸 エチルエステル8.55g、をテトラヒドロフラン250mlに溶解し、氷冷下ヨウ化カルシウム・4水和物13.74g、水素化ホウ素ナトリウム2.12g及び触媒量の炭酸水素ナトリウムを加えて1.5時間室温で攪拌した。更に、ヨウ化カルシウム・4水和物13.74g、水素化ホウ素ナトリウム2.12gを追加し1時間室温で攪拌した。氷冷下反応液に濃塩酸を加えてpH2とし、溶媒を留去した。残渣をクロロホルムで抽出し、水洗後乾燥して溶媒を留去した。得られた残渣をクロロホルムとエタノールの混合物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-ヒドロキシメチル-7-メトキシ-5-ベンゾフランカルボニトリル1.96gを得た。

mp 149-150℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.17 (1H, t, $J=6.1$), 4.02 (3H, s), 4.80 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 6.71 (1H, s), 6.99 (1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=1.3\text{Hz}$)

e) d項で得た2-ヒドロキシメチル-7-メトキシ-5-ベンゾフランカルボニトリル5.0gをジエチルエ

ーテル100mlに溶解し、ピリジン数滴を加えた。氷冷攪拌下塩化チオニル5.86gを滴下し、滴下終了後ゆっくり昇温して室温で1時間攪拌した。氷冷下水を加え有機層を分取、水洗し乾燥して溶媒を留去することにより2-クロロメチル-7-メトキシ-5-ベンゾフランカルボニトリルを得た。ここに得たクロル体及びトリフェニルホスフィン9.67gをキシレン50ml中、18時間加熱還流し、冷後析出した結晶をろ取し、標題化合物10.54gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.89 (3H, s), 5.6-6.0 (2H, br)

【0040】参考例4

(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)メチルトリフェニルホスホニウム クロリド

a) 5-ブロモサリシルアルデヒド8.13gをアセトン100mlに溶解し、無水炭酸カリウム6.7gを加え、室温攪拌下N,N-ジメチルチオカルバモイル クロリド5.0gを加え同温で2時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ析出物をろ取、乾燥して5-ブロモ-2-[(N,N-ジメチルチオカルバモイル)オキシ]ベンズアルデヒド9.2gを得た。

mp 141-143℃

IR (KBr): 1690, 1596, 1546, 1470, 1396 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.42 (3H, s), 3.47 (3H, s), 7.03 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.72 (1H, dd, $J=8.3$ and 2.2Hz), 8.01 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$)

b) a項で得た5-ブロモ-2-[(N,N-ジメチルチオカルバモイル)オキシ]ベンズアルデヒド9.0gを210-220℃の油浴上で10分間加熱溶融した。反応液を1mlのトルエンに溶解し、6mlのメタノールを加え析出する結晶をろ取、粗製の5-ブロモ-2-[(N,N-ジメチルカルバモイル)チオ]ベンズアルデヒド4.0gを得た。

mp 118-120℃

IR (KBr): 1677, 1365, 1185 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.09 (6H, s), 7.31 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 7.70 (1H, dd, $J=9.6$ and 1.8Hz), 8.14 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 10.25 (1H, s)

c) b項で得た5-ブロモ-2-[(N,N-ジメチルカルバモイル)チオ]ベンズアルデヒド21.0gをオルトヒ酸メチル50mlに溶解し、p-トルエンスルホン酸1.0gを加えて50分間加熱還流した。冷後反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液に注ぎ込みベンゼンで抽出した。有機層を乾燥後溶媒を留去した。得られた残留物をメタノール100mlに溶解し、この中へ2規定水酸化ナトリウム37mlを加えて窒素気流下1時間加

熱還流した。冷後濃塩酸により反応液をpH1とした後、ベンゼンで抽出し、乾燥後溶媒を留去した。得られた残留物をアセトン20mlに溶解し、クロロアセトン6.74g、無水炭酸カリウム22.1g及びアセトン150mlの攪拌混合物の中へ室温で滴下した。30分攪拌後、30分加熱還流した。冷後不溶物をろ去し、ろ液を濃縮乾固した。残留物をトルエンを流出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、更にエタノールより再結晶して2-アセチル-5-ブロモベンゾ[b]チオフェン7.5gを得た。

mp 120-121°C

IR (KBr): 1668, 1512, 1326, 1266 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.67 (3H, s), 7.54 (1H, dd, J=8.8 and 1.8 Hz), 7.75 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.85 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=1.8 Hz)

d) 5規定水酸化ナトリウム水溶液を-5~0°Cに冷却し、攪拌下臭素5.4mlを滴下した。ついで-5°C以下でc項で得た2-アセチル-5-ブロモベンゾ[b]チオフェンのジオキサン50ml溶液を滴下し、室温で30分、50°Cで30分攪拌した。この反応液の中へ氷冷下濃塩酸を加え反応液をpH2とし、析出する結晶をろ取、水洗した。結晶を酢酸エチルエステルに溶解し、乾燥後濃縮して析出する結晶をろ取、トルエンで洗浄し5-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸6.6gを得た。

mp 238-241°C

IR (KBr): 1671, 1554, 1518, 1443 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.57 (1H, dd, J=8.6 and 1.8 Hz), 7.82 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.00 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=1.8 Hz)

e) d項で得た5-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸6.4gをエタノール250mlに懸濁し、氷冷下攪拌しながら、塩化チオニル4.45gを滴下し、1時間加熱還流した。氷冷下更に塩化チオニル8.15gを滴下し2時間加熱還流した。反応液を濃縮後、氷冷下に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えpH9とし、析出する結晶をろ取、乾燥して5-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチルエステル7.0gを得た。一部をメタノールより再結晶し、針状品を得た。

mp 94-95°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.42 (3H, t, J=7.0 Hz), 4.41 (2H, q, J=7.0 Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.8 and 1.8 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.8 Hz),

7.96 (1H, s), 8.01 (1H, d)

f) 5-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチルエステル7.0g及びシアン化第一銅5.4gをN-メチル-2-ピロリドン70mlに懸濁し、窒素気流下200°Cの浴温で加熱しながら2時間攪拌した。冷後酢酸エチルエステルで希釈し、不溶物をろ去して、ろ液を水で洗浄後乾燥した。溶媒を留去し、析出する結晶をろ取、エタノールで洗浄して5-シアノベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチルエステル5.02gの鱗片状品を得た。

mp 138-139°C

IR (KBr): 2232, 1728, 1262 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.43 (3H, t, J=7.0 Hz), 4.45 (2H, q, J=7.0 Hz), 7.70 (1H, dd, J=9.0 and 1.8 Hz), 8.04 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.08 (1H), 8.20 (1H)

g) f項で得た5-シアノベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチルエステル4.92gをテトラヒドロフラン150mlを加えこれにヨウ化カルシウムの4水和物3.33gを加え、氷冷攪拌下水素化ホウ素ナトリウム1.0g、触媒量の炭酸水素ナトリウムを加え室温で1時間攪拌した。更に、ヨウ化カルシウムの4水和物3.33gを加え、氷冷攪拌下水素化ホウ素ナトリウム1.0gを加え室温で1時間攪拌した。更に1時間後ヨウ化カルシウムの4水和物3.33gを加え、氷冷攪拌下水素化ホウ素ナトリウム1.0gを加えて1時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルエステルで抽出、乾燥後溶媒を留去して、析出する結晶をろ取、ベンゼンとn-ヘキサンの混合物で洗浄することにより2-ヒドロキシメチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボニトリル4.0gを得た。

mp 78-79°C

IR (KBr): 3496, 2236, 1026 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.97 (2H, s), 7.26 (1H), 7.51 (1H, dd, J=8.3 and 1.8 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.03 (1H)

h) g項で得た2-ヒドロキシメチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボニトリル4.0gをジエチルエーテル100mlに溶解し、ピリジン0.1mlを加えた。氷冷攪拌下塩化チオニル5.5gのジエチルエーテル5ml溶液を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、ベンゼンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗い、乾燥後濃縮乾固した。残留物をキシレン100mlに溶解し、トリフェニルホスフィン7.2gを加え10時間加熱還流した。析出する結晶をろ取して標題化合物6.3gを得た。

mp 271-274°C (分解)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.70 (2H, d, J

=15.1 Hz), 7.30-8.10 (19H, m)
【0041】参考例5

(7-シアノ-2-ナフチル)メチルトリフェニルホスホニウム プロミド

a) オーストラリアン・ジャーナル・オブ・ケミストリーの方法 [Australian Journal of Chemistry, 18, 1351-1364, 1965年] により得た7-メチル-2-ナフタレンカルボン酸11.0gを塩化チオニル70mlと混合し4時間加熱還流した。反応液を濃縮乾固し、得られた残渣に冷却下濃アンモニア水300mlを加えた。室温にて3時間攪拌し、酢酸 エチルエステルにて抽出した。水、飽和食塩水にて有機層を洗浄し、乾燥後溶媒を留去して無色針状晶の7-メチル-2-ナフタレンカルボキサミド8.5gを得た。

mp 210-212°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.50 (3H, s), 7.4-8.5 (6H, m)

b) a項で得た7-メチル-2-ナフタレンカルボキサミド8.0gをテトラヒドロフラン100mlに懸濁し、室温でトリフェニルホスフィン22.66gの四塩化炭素100ml溶液を加えた。室温にて30分攪拌後浴温60°Cにて40時間攪拌した。室温まで冷却し不溶物をろ去、ろ液を減圧濃縮した。残留物28.35gをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ノルマルヘキサンと酢酸 エチルエステルの混合溶媒で溶出し、無色鱗片状晶の7-メチル-2-ナフタレンカルボニトリル5.73gを得た。

mp 134-136°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.54 (3H, s), 7.4-8.2 (6H, m)

c) b項で得た7-メチル-2-ナフタレンカルボニトリル5.7gを四塩化炭素100mlに懸濁しN-ブロムコハク酸イミド6.37g、2,2-アゾビス-iso-ブチロニトリル30mgを加え2時間加熱還流した。反応液をジクロロメタンにて希釈し、水、飽和食塩水にて洗浄し、乾燥した。溶媒を留去し、7-ブロムメチル-2-ナフタレンカルボニトリル8.34gを淡黄色針状晶として得た。

mp 110-116°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.65 (2H, s), 7.55-8.28 (6H, m)

d) c項で得た7-ブロムメチル-2-ナフタレンカルボニトリル8.34gをキシレン200mlに溶解し、トリフェニルホスフィン11.6gを加え16時間加熱還流した。ジエチルエーテルを加え析出晶をろ取、乾燥して標題化合物12.10gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5.96 (2H, d, J=15.3 Hz), 7.1-8.0 (21H, m)

【0042】参考例6

(6-シアノ-1-メチル-2-インドリル)メチルトリフェニルホスホニウム プロミド

a) リービヒ・アンナーレン・デア・ケミエの方法

[Liebig's Annalen der Chemie, 1986, 438-455ページ] により得た6-シアノ-2-インドールカルボン酸 メチルエステル1.5gをN,N-ジメチルホルムアミド20mlに溶解し、氷冷攪拌下60%水素化ナトリウム320mgを加え、室温にて10分攪拌した。ついで、ヨウ化メチル0.47mlを反応液に加え室温にて2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え析出晶をろ取、メタノールにて洗浄した。ジクロロメタンとメタノールの混合物より再結晶して6-シアノ-1-メチル-2-インドールカルボン酸 メチルエステル1.4gを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.92 (3H, s), 4.10 (3H, s), 7.42 (1H, s), 7.52 (1H, dd), 7.98 (1H, d), 8.38 (1H, br)

b) a項で得た6-シアノ-1-メチル-2-インドールカルボン酸 メチルエステル5.7gをテトラヒドロフラン120mlに溶解し、氷冷攪拌下触媒量の炭酸水素ナトリウム及びヨウ化カルシウム5.6g及び水素化ホウ素ナトリウム1.8gを加え5時間攪拌した。氷水と酢酸を加え、テトラヒドロフランを留去後酢酸 エチルエステルにて抽出し、乾燥した。溶媒留去後得られた残渣をジクロロメタン50mlに溶解し、氷冷攪拌下、反応液の中へ三臭化リン1mlのジクロロメタン10ml溶液を滴下、同温にて2時間攪拌し、さらに、室温で2時間攪拌した。氷水を加え、炭酸ナトリウム水溶液にて洗浄後乾燥した。有機層を約半分に減圧濃縮後トリフェニルホスフィン15gを加えて12時間加熱還流した。析出物をろ取することにより、標題化合物10.5gを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.33 (3H, s), 5.55 (2H, d), 6.26 (1H, s), 7.20-8.10 (18H, m)

参考例6と同様の方法に従い、参考例7~10の化合物を合成した。

【0043】参考例7

(6-シアノ-1-エチル-2-インドリル)メチルトリフェニルホスホニウム プロミド

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.01 (3H, t), 3.83 (2H), 5.57 (2H, d), 6.26 (1H, s), 7.39 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.70-8.00 (16H, m)

【0044】参考例8

(5-シアノ-1-エチル-2-インドリル)メチルトリフェニルホスホニウム プロミド

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.00 (3H, t), 3.83 (2H), 5.47 (2H, d, J=1

7.07 Hz), 6.16 (1H), 7.49 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.70-8.00 (16H, m)

【0045】参考例9

(5-シアノ-1-iso-ブチル-2-インドリル)メチルトリフェニルホスホニウム ブロミド

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.70 (6H, d), 1.87 (1H, m), 3.63 (2H, d, J = 7.8 Hz), 5.45 (2H, d, J = 15.5 Hz), 6.14 (1H), 7.47 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.70-8.00 (16H, m)

【0046】参考例10

[1-(2-クロロエチル)-6-シアノ-2-インドリル]メチルトリフェニルホスホニウム ブロミド

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.40-3.80 (2H), 4.30-4.60 (2H), 5.60 (2H, d), 6.25 (1H, s), 7.10-8.00 (18H, m)

【0047】参考例11

2-ブロモメチル-6-ベンゾチアゾールカルボニトリル

a) 6-ブロモ-2-メチルベンゾチアゾール21.2 gをN-メチル-2-ピロリドン200 mlに溶解し、シアン化第一銅10.0 g、及び触媒量の硫酸銅を加えて窒素気流下190℃で2時間加熱攪拌した。反応液を水に注ぎ、不溶物をろ取した。ろ取したものにエチレンジアミン15 ml、及び水35 mlの混合物を加え良く攪拌し、ベンゼンにて抽出した。有機層を水洗後乾燥し、ベンゼンを留去した。得られた残留物をエタノールにて洗浄し、淡褐色結晶の2-メチル-6-ベンゾチアゾールカルボニトリル7.9 gを得た。

mp 147-149℃

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.89 (3H, s), 7.75 (1H, dd), 7.97 (1H, d), 8.15 (1H, d)

b) a項で得た2-メチル-6-ベンゾチアゾールカルボニトリル5.98 gを四塩化炭素250 mlに溶解し、光照射下加熱還流した。この反応液にN-ブロモコハク酸イミド6.11 gと2,2-アゾビス-iso-ブチロニトリル120 mgの混合物を少量ずつ加えた後、20時間加熱還流した。冷後、不溶物をろ去し、溶媒を留去した。得られた残留物をトルエンを流出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色プリズム晶の標題化合物2.12 gを得た。

mp 117-119℃

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.84 (2H, s), 7.77 (1H, dd), 8.02 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.20 (1H, d, J = 1.5 Hz)

【0048】参考例12

2-ブロモメチル-5-ベンゾチアゾールカルボニトリル

ル

a) 5-ブロモ-2-メチルベンゾチアゾール28.0 gをN-メチル-2-ピロリドン200 mlに溶解し、シアン化第一銅13.8 g、及び触媒量の硫酸銅を加えて窒素気流下180~190℃で4時間加熱攪拌した。反応液を水に注ぎ、不溶物をろ取した。ろ取したものにエチレンジアミン22 ml、及び水50 mlの混合物を加え良く攪拌し、ベンゼンにて抽出した。有機層を水洗後乾燥し、ベンゼンを留去した。得られた残留物をエタノールにて洗浄し、淡褐色結晶の2-メチル-5-ベンゾチアゾールカルボニトリル10.22 gを得た。

mp 158-160℃

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.90 (3H, s), 7.60 (1H, dd), 7.95 (1H, d), 8.25 (1H, d)

b) a項で得た2-メチル-5-ベンゾチアゾールカルボニトリル7.46 gを四塩化炭素250 mlに溶解し、光照射下加熱還流した。この反応液にN-ブロモコハク酸イミド7.62 gと2,2-アゾビス-iso-ブチロニトリル150 mgの混合物を少量ずつ加えた後、20時間加熱還流した。冷後、不溶物をろ去し、溶媒を留去した。得られた残留物をトルエンを流出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色プリズム晶の標題化合物2.18 gを得た。

mp 185-186℃

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.83 (2H, s), 7.67 (1H, dd), 8.02 (1H, d), 8.34 (1H, d)

【0049】参考例13

(6-シアノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル)メチルトリフェニルホスホニウム p-トルエンスルホン酸塩

a) 6-ヒドロキシメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボン酸 メチルエステル10.0 gを2,3-ジヒドロピラン3.82 gに加え、濃硫酸5滴を添加して1時間攪拌した。更に、2,3-ジヒドロピラン1.00 g、濃硫酸3滴を添加して5時間攪拌した。反応液にジエチルエーテル100 mlを加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒留去して、黄色油状物の6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシメチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボン酸 メチルエステル13.72 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50-3.00 (13H, m), 3.30-4.10 (4H, m), 3.86 (3H, s), 4.60 (1H, br), 7.10 (1H, d), 7.80-7.90 (2H, m)

b) a項で得た6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシメチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボン酸 メチルエステル13.72 gをを

メタノール180mlに溶解し、水酸化ナトリウム2.96gの水60ml溶液を加えて3時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、クロロホルム及び水を加えて酢酸にて中和した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をイソプロピルエーテルにて結晶化して、6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシメチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボン酸10.51gを得た。
mp 120-123°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50-3.00 (13H, m), 3.30-4.00 (4H, m), 4.60 (1H, br), 7.16 (1H, d), 7.80-7.90 (2H, m)

c) b項で得た6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシメチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボン酸12.0g及びトリエチルアミン4.1gをテトラヒドロフラン100mlに溶解し-15°Cに冷却した中に、攪拌下クロロ蟻酸 イソブチルエステル5.64gを加える。反応液を20分同温にて攪拌後、反応液を氷冷下アンモニアを14% (w/v) 含有するエタノール200mlに注ぎ込み、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下に乾固した。得られた残留物をn-ヘキサンと酢酸 エチルエステルの混合溶媒を流出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、イソプロピルエーテルにて結晶化して、6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシメチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボキサミド7.20gを得た。

mp 137-139°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40-3.00 (13H, m), 3.30-4.00 (4H, m), 4.60 (1H, br), 6.10 (2H, br), 7.20 (1H, d), 7.50-7.70 (2H, m)

d) c項で得た6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシメチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボキサミド15.0gをジオキサネ60mlに懸濁し、ピリジン8.35mlを加えた。この懸濁液を-8~0°Cに冷却し、攪拌下無水トリフルオロ酢酸7.89mlを滴下した。-5°Cにて反応液を30分攪拌し、更に室温で2時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、水、ついで飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥後、溶媒を留去して6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシメチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボニトリル9.78gを油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50-3.00 (13H, m), 3.30-4.00 (4H, m), 4.61 (1H, br), 7.05-7.50 (3H, m)

e) d項で得た6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシメチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナ

フタレンカルボニトリル9.78gをエタノール100mlに溶解し、p-トルエンスルホン酸100mgを加えて室温で15時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて反応液を中和し、溶媒を留去した。得られた残留物をクロロホルムに溶解し、水、ついで飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥後、溶媒を留去し、イソプロパノールより結晶化して無色の6-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボニトリル5.26gを得た。

mp 83-85°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30-3.00 (7H, m), 3.64 (2H, d, J=6.0Hz), 7.05-7.50 (3H, m)

f) e項で得た6-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボニトリル15.0g及びp-トルエンスルホン酸クロリド30.5gをピリジン150mlに溶解して室温で15時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、析出する結晶をろ取、水、ついでイソプロパノールで洗浄後乾燥し、無色の5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-6-[(p-トルエンスルホニル)オキシメチル]-2-ナフタレンカルボニトリル24.72gを得た。

mp 100-102°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20-3.80 (7H, m), 2.47 (3H, s), 4.00 (2H, d, J=6.0Hz), 7.10 (1H, d, J=9.0Hz), 7.30-7.50 (4H, m), 7.80 (2H, d)

g) f項で得た5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-6-(p-トルエンスルホニル)オキシメチル-2-ナフタレンカルボニトリル24.00g及びトリフェニルホスフィン18.38gを混合し、密封容器中130-140°Cで15時間加熱した。反応物をアセトンとn-ヘキサンの混合物より結晶化して淡黄色粉末の表題化合物23.3gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40-2.90 (7H, m), 2.27 (3H, s), 3.60-3.90 (2H, m), 6.80-7.30 (5H, m), 7.40-8.00 (17H, m)

【0050】参考例14

(6-シアノ-2-ナフチル)メチルトリフェニルホスホニウム プロミド

a) 6-メチル-2-ナフタレンカルボニトリル6.11gを四塩化炭素100mlに溶解し、N-ブロモコハク酸イミド6.63g及び2, 2-アゾビス-iso-ブチロニトリル30mgを加え4時間加熱還流した。反応液にクロロホルムを加え、水洗し乾燥した。溶媒を留去し、無色の6-ブromoメチル-2-ナフタレンカルボニトリル7.07gを得た。

mp 134-137°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.65 (2H, s), 7.60-7.80 (2H, m), 7.80-8.00 (3H, m), 8.22 (1H, s)

b) a項で得た6-ブロモメチル-2-ナフタレンカルボニトリル2.0g及びトリフェニルホスフィン2.7gをキシレン50mlに溶解し、18時間加熱還流した。析出する結晶をろ取し、標題化合物3.31gを得た。

mp >270°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.93 (2H, d, J = 15.2 Hz), 7.40-8.00 (21H, m)

【0051】参考例15

(S)-(+) -3-ヒドロキシテトラヒドロフラン (S)-(-) -1, 2, 4-ブタントリオール25gにp-トルエンスルホン酸0.23gを加えて100°Cにて5分間攪拌し、ついで180~200°Cにて10分攪拌した。反応液を蒸留し、95~100°C/30mm Hg留分をとることにより標題化合物16.2gを油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80-2.20 (2H, m), 3.76 (2H, d), 3.70-4.10 (2H, m), 4.40-4.60 (1H, m)

【0052】参考例16

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-2-オキソ酢酸 エチルエステル

2-(4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソ酢酸 エチルエステル1.8g、(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシピロリジン1.74g、及びトリフェニルホスフィン2.92gをテトラヒドロフラン40mlに溶解し、室温にてこの溶液の中にアゾジカルボン酸 ジエチルエステル1.94gを加え18時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残留物を酢酸エチルエステルに溶解し、水洗後乾燥した。溶媒を留去後、得られた残留物をトルエンとクロロホルムの混合物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、粘性油状の標題化合物2.53gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.46 (9H, s), 2.00-2.40 (2H, m), 3.30-3.75 (4H, m), 4.43 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.00 (1H, br), 6.93 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.00 (2H, d, J = 9.0 Hz)

参考例16と同様の方法に従い、参考例17~30の化合物を合成した。

【0053】参考例17

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-2-オキソ酢酸 メチルエステル

(粘性油状物)

【0054】参考例18

2-[4-[(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-2-オキソ酢酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.46 (9H, s), 2.00-2.35 (2H, m), 3.45-3.75 (4H, m), 4.40 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.9-5.1 (1H, br), 6.95 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.00 (2H, d, J = 9.0 Hz)

(粘性油状物)

【0055】参考例19

2-[4-[(2R)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニル]メトキシ]フェニル]-2-オキソ酢酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t), 1.46 (9H, s), 2.00 (4H, br), 3.37 (2H, br), 4.20 (3H, br), 4.42 (2H, q), 7.0 (2H, d), 7.97 (2H, d)

(粘性油状物)

【0056】参考例20

2-[4-[(2S)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニル]メトキシ]フェニル]-2-オキソ酢酸 エチルエステル

(粘性油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (3H, t), 1.47 (9H, s), 2.0 (4H, br), 3.37 (2H, br), 4.20 (3H, br), 4.43 (2H, q), 7.0 (2H, d), 7.95 (2H, d)

【0057】参考例21

2-[4-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-カルバモイル-4-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-2-オキソ酢酸 エチルエステル (粘性油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.48 (9H, s), 2.20-2.90 (2H, br), 3.64-3.90 (2H, br), 4.30-4.60 (1H, br), 4.42 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.06 (1H, br), 6.97 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.07 (2H, d, J = 9.0 Hz)

【0058】参考例22

2-[4-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ジメチルカルバモイル-4-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-2-オキソ酢酸エチルエステル

(粘性油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37-1.50 (12H, m), 1.96-2.30 (1H, m), 2.50-2.82 (1H, m), 2.90-3.15 (6H, br), 3.70 (1H, dd, $J=10.8$ and 5.1 Hz), 3.90-4.16 (1H, m), 4.46 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.60-5.14 (2H, m), 7.00 (2H, d, $J=9.4\text{ Hz}$), 8.08 (2H, d, $J=9.4\text{ Hz}$)

【0059】参考例23

2-[4-[2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル)エトキシ]フェニル]-2-オキソ酢酸 エチルエステル (粘性油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00-1.70 (21H, br), 2.80-3.80 (4H, m), 4.20-4.60 (3H, m), 7.10 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.98 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$)

【0060】参考例24

2-[4-[((3*R*)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-2-オキソ酢酸 エチルエステル (粘性油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.3-1.5 (12H, m), 1.6-2.1 (4H, m), 3.0-4.1 (4H, m), 4.4 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 6.98 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.99 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$)

【0061】参考例25

2-[4-[(1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-*tert*-ピロリジニル) オキシ] フェニル] -2-オキソ酢酸 エチルエステル (粘性油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, $J=6\text{ Hz}$), 1.49 (9H, s), 1.8-2.0 (4H, m), 3.2-4.0 (4H, m), 4.46 (2H, q, $J=6\text{ Hz}$), 4.6-4.8 (1H, m), 7.01 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 8.04 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$)

【0062】参考例26

2-[4-(2-*tert*-ブトキシカルボニルアミノエトキシ)フェニル]-2-オキソ酢酸 エチルエステル (粘性油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.46 (9H, s), 3.56 (2H, q, $J=5.4\text{ Hz}$), 4.12 (2H, quintet, $J=5.4\text{ Hz}$), 4.44 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 5.04 (1H, br), 6.98 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.00 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$)

9.0 Hz)

【0063】参考例27

2-[4-[(1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-*tert*-ピロリジニル) メトキシ] フェニル] -2-オキソ酢酸 エチルエステル (粘性油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.2-1.3 (2H, m), 1.42 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.47 (9H, s), 1.65-1.80 (2H, m), 3.89 (2H, d), 4.10-4.25 (2H, m), 4.43 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.95 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.99 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$)

【0064】参考例28

2-[4-[((2*S*)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-5-オキソ-2-ピロリジニル) メトキシ] フェニル] -2-オキソ酢酸 エチルエステル (粘性油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t), 1.41 (9H), 1.80-2.20 (2H, m), 2.47 (2H, t), 4.05 (2H, br), 4.41 (2H, q), 4.70-5.00 (1H, m), 6.98 (2H, d), 8.00 (2H, d)

【0065】参考例29

2-[4-[((2*R*, 4*S*)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-2-メチル-4-ピロリジニル) オキシ] フェニル] -2-オキソ酢酸 エチルエステル (粘性油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.42 (6H, m), 1.47 (9H, s), 2.20-2.60 (1H, m), 3.50-3.80 (2H, m), 3.90-4.22 (1H, m), 4.42 (2H, q), 4.90-5.10 (1H, m), 6.95 (2H, d), 8.00 (2H, d)

【0066】参考例30

2-オキソ-2-[4-[((3*R*)-テトラヒドロ-3-フラニル) オキシ] フェニル] 酢酸 メチルエステル (粘性油状物)

40 【0067】参考例31

2-[4-[((3*S*)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] -2-エトキシカルボニル酢酸 エチルエステル

a) 4-メトキシフェニル酢酸 エチルエステル27.7g及び炭酸ジエチルエステル34mlをN,N-ジメチルホルムアミド150mlに溶解し加熱還流した中へ、1時間かけて水素化ナトリウム6.5gを少しずつ加えた。更に2時間加熱還流した後、反応液を氷水と塩酸の混合物中に注ぎ、酢酸エチルエステルで抽出した。有機層を水洗後乾燥して溶媒を留去した。得られた

残留物をトルエンを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2-エトキシカルボニル-2-(4-メトキシフェニル)酢酸 エチルエステル26.7gを淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (6H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.79 (3H, s), 4.20 (4H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.55 (1H, s), 6.88 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.32 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$)

b) a項で得た2-エトキシカルボニル-2-(4-メトキシフェニル)酢酸エチルエステル5.8gをジクロロメタン70mlに溶解し、 -40°C に冷却下攪拌したこの溶液に三臭化ホウ素6.2mlのジクロロメタン5ml溶液を滴下した。滴下終了後室温まで昇温し30分攪拌した。反応液を氷水と塩酸の混合物に注ぎクロロホルムで抽出した。有機層を乾燥後溶媒留去して得られる残留物をクロロホルムを流出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2-エトキシカルボニル-2-(4-ヒドロキシフェニル)酢酸 エチルエステル4.7gを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (6H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.22 (4H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.55 (1H, s), 5.66 (1H, br), 6.76 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$)

c) b項で得た2-エトキシカルボニル-2-(4-ヒドロキシフェニル)酢酸エチルエステル4.7g、トリフェニルホスフィン6.58g及び(3R)-1-tert-butyl-3-hydroxy-2-phenylpropan-1-ol 4.7gをテトラヒドロフラン150mlに溶解し、攪拌しているこの溶液の中へアゾジカルボン酸 ジエチルエステル4.37gを加え、ついで18時間攪拌した。溶媒を留去後、残留物をトルエンと酢酸 エチルエステルの混合物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、無色油状物の標題化合物4.0gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (6H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.46 (9H, s), 2.1 (2H, br), 3.55 (4H, br), 4.20 (4H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.52 (1H, s), 4.82 (1H, br), 6.82 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$)
参考例31と同様の方法に従い、参考例32の化合物を合成した。

【0068】参考例32

2-[4-[(2R)-1-tert-butyl-2-phenylpropan-1-yl]methoxy]phenyl-2-ethoxycarbonylacetate エチルエステル (粘性油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (6H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.47 (9H, s), 2.0 (4H, br), 3.40 (2H, br), 3.9 (1H), 4.20 (6H), 4.54 (1H, s), 6.82 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (6H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.47 (9H, s), 2.0 (4H, br), 3.40 (2H, br), 3.9 (1H), 4.20 (6H), 4.54 (1H, s), 6.82 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$)

【0069】参考例33

2-エトキシカルボニル-2-[4-[(2-イミダゾリン-2-イル)メトキシ]フェニル]酢酸 エチルエステル

a) 2-エトキシカルボニル-2-(4-ヒドロキシフェニル)酢酸 エチルエステル14.58g、プロモアセトニトリル8.8gを、無水炭酸カリウム9.6gをアセトン150mlに加え5時間加熱還流した。不溶物をろ去し、濃縮乾固した。得られた残留物をトルエンを流出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油状物の2-[4-(シアノメトキシ)フェニル]-2-エトキシカルボニル酢酸 エチルエステル14.2gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (6H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 4.22 (4H, q, $J=8.0\text{ Hz}$), 4.58 (1H, s), 4.75 (2H, s), 7.02 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.36 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$)

b) a項で得た2-[4-(シアノメトキシ)フェニル]-2-エトキシカルボニル酢酸 エチルエステル14.2gをエタノール20mlとジエチルエーテル150mlの混合物に溶解し、この中へ氷冷攪拌下塩化水素を吹き込み室温で18時間攪拌した。溶媒を留去して固体の2-エトキシカルボニル-2-[4-(2-エトキシ-2-イミノエトキシ)フェニル]酢酸 エチルエステル塩酸塩16.9gを得た。

c) エチレンジアミン0.6gのエタノール10ml溶液に、氷冷攪拌下b項で得た2-エトキシカルボニル-2-[4-(2-エトキシ-2-イミノエトキシ)フェニル]酢酸 エチルエステル3.6gのエタノール40ml溶液を滴下し、1.5時間室温で攪拌した。ついでこの反応液を0.5時間加熱還流した。冷後、13% (w/v)の塩酸を含むエタノールで酸性とし、濃縮乾固した。得られた残留物を水に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を希水酸化ナトリウム水溶液でpH9~10とし、析出した結晶をろ取することにより、無色結晶の標題化合物1.83gを得た。

mp 72-110°C (徐々に湿潤)

FAB MS (m/z): 335 ($M^+ + 1$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 3.62 (4H, s), 4.10 (4H, q, $J=8.0\text{ Hz}$), 4.52 (1H, s), 4.68 (2H, s), 6.94 (2H, d, $J=10.0\text{ Hz}$), 7.26 (2H, d, $J=10.0\text{ Hz}$)

【0070】参考例34

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸 エチルエステル

a) 2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-2-オキソ酢酸 エチルエステル 3.12g をテトラヒドロフラン 100ml に溶解し、(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)メチルトリフェニルホスホニウム クロリド 4.65g を加えた。反応液に水素化ナトリウム (60%) 400mg を加え、さらに攪拌下エタノール 3ml を滴下し室温で1時間攪拌した。反応液を10% クエン酸で中和し、酢酸 エチルエステルにて抽出して、乾燥後溶媒を留去した。残留物をトルエンと酢酸 エチルエステルの混合溶媒を流出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しE体とZ体の混合物として粘性のある油状の2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)アクリル酸 エチルエステル 3.1g を得た。

一部分をE体とZ体に分離した。

E体 (less polar)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.32 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.49 (9H, s), 1.70-2.40 (2H, m), 3.0-3.80 (4H, m), 4.30 (2H, q, J = 7.6 Hz), 4.92 (1H, br), 6.26 (1H, s), 6.94 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.24 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.74 (1H, s), 7.77 (1H, s)

Z体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.10-1.60 (12H, m), 2.00-2.30 (2H, m), 3.30-3.80 (4H, m), 4.50 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.92 (1H, br), 6.76 (1H, s), 6.81 (1H, s), 6.88 (2H, d, J = 8.75 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.75 Hz), 7.31-7.60 (2H), 7.85 (1H, s)

b) a項で得た2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)アクリル酸 エチルエステル 3.1g をテトラヒドロフラン 100ml とエタノール 100ml の混合溶媒に溶解し、アンゲバンデット・ケミエの方法 [ANGEWANDETE CHEMIE, 67巻, 785, 1955] により得た酸化パラジウム・1水和物・硫酸バリウム 700mg を加え、6時間常圧接触還元に付した。触媒をろ

去し、ろ液を濃縮した。残留物をトルエンと酢酸 エチルエステルを流出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、粘性のある油状物の標題化合物 1.9g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.00-1.40 (3H, m), 1.46 (9H, s), 2.00-2.30 (2H, m), 3.16 (1H, dd, J = 14.4 and 7.2 Hz), 3.40-3.80 (5H, m), 3.90-4.30 (3H, m), 4.94 (1H, br), 6.40 (1H, s), 6.80 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.46 (2H, s), 7.76 (1H, s)

【0071】参考例35

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-シアノ-2-ナフチル)プロピオン酸エチルエステル

a) (7-シアノ-2-ナフチル)メチルトリフェニルホスホニウム ブロミド 8.40g と2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-2-オキソ酢酸 エチルエステル 5.0g をテトラヒドロフラン 100ml とエタノール 100ml の混合物に懸濁し攪拌した中に、室温で1,8-ジアザビシクロ [5.4.0]-7-ウンデセン 2.51g を加え3時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残留物をn-ヘキサンと酢酸 エチルエステルの混合物を流出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーより精製し、E体とZ体の混合物として2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-シアノ-2-ナフチル)アクリル酸 エチルエステル 6.06g を得た。一部分をE体とZ体に分離した。

E体

mp 104-106°C (エタノールより結晶化)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.35 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.48 (9H, s), 2.05-2.30 (2H, m), 3.45-3.70 (4H, m), 4.31 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.92 (1H, br), 6.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.8 and 1.5 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.3 Hz and 1.5 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.73 (1H, s), 7.80 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.93 (1H, s), 8.07 (1H, s)

Z体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.19 (3H, t, J

=7.3 Hz), 1.48 (9H, s), 2.05-2.30 (2H, m), 3.45-3.70 (4H, m), 4.29 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.93 (1H, br), 6.90 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.09 (1H, s), 7.44 (2H, d), 7.60 (1H, dd, J=8.3 and 1.5 Hz), 7.63 (1H, dd, J=8.8 Hz and 1.5 Hz), 7.85 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.88 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.18 (1H, s)

b) a項で得たE体とZ体の混合物の2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-シアノ-2-ナフチル)アクリル酸 エチルエステル6.06gをテトラヒドロフラン80mlとエタノール80mlの混合物に溶解し酸化パラジウム・1水和物・硫酸バリウム2.0gを加えて、3.5時間常圧接触還元にした。触媒をろ去後、溶媒を留去して得られる残留物を、n-ヘキサンと酢酸 エチルエステルの混合物を流出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して一部固化した標題化合物6.24gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.11 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.47 (9H, s), 2.00-2.33 (2H, m), 3.18 (1H, dd, J=14.2 and 6.8 Hz), 3.40-3.65 (5H, m), 3.88 (1H, t, J=7.5 Hz), 4.06 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.85 (1H, br), 6.80 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.24 (2H, d), 7.42 (1H, dd, J=8.8 and 1.5 Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.3 and 1.5 Hz), 7.62 (1H, s), 7.77 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.85 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.13 (1H, s)

参考例35と同様の方法に従い、参考例36~48の化合物を合成した。

【0072】参考例36

2-[4-[(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-シアノ-2-ナフチル)プロピオン酸エチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.11 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.47 (9H, s), 2.00-2.35 (2H, m), 3.18 (1H, dd, J=14.2 and 6.8 Hz), 3.40-3.70 (5H, m), 3.88 (1H, br), 4.06 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.85 (1H, br), 6.80 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.24 (2H), 7.42 (1H, dd, J=8.8 and 1.5 Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.3 and 1.5 Hz), 7.62 (1H, s), 7.77 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.85 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.13 (1H, s)

nd 1.5 Hz), 7.62 (1H, s), 7.77 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.84 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.11 (1H, s)

【0073】参考例37

2-[4-[(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ビペリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-シアノ-2-ナフチル)プロピオン酸 エチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.11 (3H, t), 1.49 (9H, s), 1.70-2.00 (4H, m), 3.00-4.10 (9H, m), 4.45 (1H, br), 6.80-8.10 (10H, m)

FAB MS (m/z): 418 (M⁺+1)

【0074】参考例38

2-[4-[(2S)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニル]メトキシ]フェニル]-3-(7-シアノ-2-ナフチル)プロピオン酸エチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.18 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.47 (9H, s), 1.90-2.10 (4H, m), 3.20-3.60 (2H, m), 3.90-4.50 (8H, m), 6.80-8.20 (10H, m)

【0075】参考例39

2-[4-[(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ビペリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-シアノ-2-ナフチル)プロピオン酸エチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.11 (3H, t), 1.41 (9H, s), 1.60-2.10 (2H, m), 3.00-4.60 (8H, m), 6.80 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.24 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.40-8.20 (6H, m)

【0076】参考例40

2-[4-[(2R)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニル]メトキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸エチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.17 (3H, t), 1.47 (9H, s), 2.00 (4H, br), 3.00-4.20 (6H, m), 4.10 (2H), 6.39 (1H, s), 6.90 (2H, d), 7.18 (2H, d), 7.48 (2H), 7.78 (1H)

【0077】参考例41

2-[4-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-カルバモイル-4-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸 エチルエステル (粘性油状物)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.16 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.47 (9H, s), 2.10-

10

20

30

40

50

41

2. 80 (2H, br), 3. 16 (1H, dd, J = 14. 4 and 7. 2 Hz), 3. 40-4. 50 (6H, m), 5. 08 (1H, br), 5. 80 (1H, br), 6. 39 (1H, s), 6. 76 (2H, d, J = 8. 35 Hz), 7. 26 (2H, d, J = 8. 35 Hz), 7. 50 (2H, s), 7. 80 (1H)

【0078】参考例42

2-[4-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ジメチルカルバモイル-4-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1. 23 (3H, t), 1. 44 (9H, s), 1. 90-2. 30 (1H, br), 2. 40-2. 80 (1H, br), 2. 98 (1H, s), 3. 10-4. 23 (7H, m), 4. 40-5. 00 (2H, br), 6. 38 (1H, s), 6. 90 (2H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 20 (2H, d, J = 8. 35 Hz), 7. 45 (2H, s), 7. 76 (1H, s)

【0079】参考例43

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-3-メチル-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸 エチルエステル

(粘性油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1. 16 (3H, t), 1. 47 (9H, s), 2. 02 (3H, s), 2. 1 (2H, br), 3. 1 (1H, br), 3. 6 (5H, br), 4. 1 (3H, m), 4. 85 (1H, br), 6. 83 (2H, d), 7. 15 (2H, d), 7. 46 (2H), 7. 7 (1H, s)

【0080】参考例44

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-7-メトキシ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸 エチルエステル

(粘性油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1. 17 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 46 (9H, s), 2. 00-2. 30 (2H, m), 3. 16 (1H, dd, J = 14. 5 and 7. 4 Hz), 3. 40-3. 76 (5H, m), 3. 80-4. 30 (3H, m), 4. 02 (3H, s), 4. 70-5. 00 (1H, br), 6. 37 (1H, s), 6. 80 (2H, d, J = 8. 75 Hz), 6. 95 (1H, d, J = 1. 3 Hz), 7. 23 (2H, d, J = 8. 75 Hz), 7. 41 (1H, d, J = 1. 3 Hz)

【0081】参考例45

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカル

42

ボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(6-シアノ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸 エチルエステル

(粘性油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1. 17 (3H, t, J = 7. 0 Hz), 1. 46 (9H, s), 1. 90-2. 30 (2H, m), 3. 18 (1H, dd), 3. 36-3. 80 (5H, m), 3. 94-4. 30 (3H, m), 4. 75-4. 96 (1H, br), 6. 41 (1H, s), 6. 81 (2H, d, J = 8. 75 Hz), 7. 24 (2H, d, J = 8. 75 Hz), 7. 42 (1H, dd, J = 7. 6 and 1. 0 Hz), 7. 54 (1H, d, J = 7. 6 Hz), 7. 69 (1H, d, J = 1. 0 Hz)

【0082】参考例46

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-3-ベンゾフラニル)プロピオン酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1. 14 (3H, t), 1. 45 (9H, s), 2. 12 (2H, br), 2. 90-4. 00 (7H, m), 4. 08 (2H, q), 4. 84 (1H, br), 6. 85 (2H, d), 7. 2 (2H, d), 7. 41 (1H, s), 7. 50 (2H), 7. 72 (1H)

【0083】参考例47

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(6-シアノ-2-ナフチル)プロピオン酸エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1. 25 (3H, t, J = 7. 0 Hz), 1. 46 (9H, s), 2. 00-2. 20 (2H, m), 3. 00-4. 00 (7H, m), 4. 08 (2H, q), 4. 85 (1H, br), 6. 80-8. 20 (10H, m)

【0084】参考例48

2-[4-[(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ビペリジニル)メトキシ]フェニル]-3-(7-シアノ-2-ナフチル)プロピオン酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 1. 01 (3H, t, J = 7. 1 Hz), 1. 1-1. 2 (2H, m), 1. 39 (9H, s), 1. 68-1. 76 (2H, m), 2. 65-2. 75 (2H, m), 3. 78 (2H, d), 3. 9-4. 1 (5H, m), 4. 55-4. 65 (1H, m), 6. 85 (2H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 25 (2H, d, J = 8. 3 Hz), 7. 55-7. 65 (1H, m), 7. 68-7. 73 (1H, m), 7. 82 (1H, s), 7. 90-7. 95 (1H, m), 8. 03 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 44 (1H, s)

【0085】参考例49

(+) - 2 - [4 - [((3 S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7 - シアノ - 2 - ナフチル) プロピオン酸

エチルエステルと (-) - 2 - [4 - [((3 S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7 - シアノ - 2 - ナフチル) プロピオン酸 エチルエステル

2 - [4 - [((3 S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7 - シアノ - 2 - ナフチル) プロピオン酸エチルエステル 2.0 g をエタノール 10 ml に加温して溶解し、室温まで冷却して析出物をろ取、得られた結晶をエタノールより2回再結晶して (+) - 2 - [4 - [((3 S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7 - シアノ - 2 - ナフチル) プロピオン酸 エチルエステル 640 mg を*

HPLC カラム : アミロース系光学異性体分離用カラム (CHIRALPAK AD 4.6φ×250mm ダイセル化学工業)

溶媒 : i s o - プロパノール : n - ヘキサン = 15 : 85 (v/v)

流速 : 1 ml / 分

カラム温度 : 25℃

保持時間 : 31.37分

ろ液を濃縮乾固し、n - ヘキサンとエタノールの混合物より結晶化した。得られた結晶を同じ混合物より再結晶して (-) - 2 - [4 - [((3 S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7 - シアノ - 2 - ナフチル) プロピオン酸 エチルエステル 80 mg を得た。

mp 82.5 - 85.0℃

$[\alpha]_D^{24} = -85.0^\circ$ (c=0.53, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.11 (3H, t, J=7.3Hz), 1.47 (9H, s), 2.00 -

HPLC カラム : アミロース系光学異性体分離用カラム (CHIRALPAK AD 4.6φ×250mm ダイセル化学工業)

溶媒 : i s o - プロパノール : n - ヘキサン = 15 : 85 (v/v)

流速 : 1 ml / 分

カラム温度 : 25℃

保持時間 : 23.22分

【0086】参考例50

3 - (5 - シアノ - 2 - ベンゾフラニル) - 2 - [4 - [((3 S) - 1 - メチル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] プロピオン酸 エチルエステル 2 - [4 - [((3 S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (5 - シアノ - 2 - ベンゾフラニル) プロピオン酸 エチルエ

*得た。

mp 132 - 133.5℃

$[\alpha]_D^{24} = +117.4^\circ$ (c=1.008, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.11 (3H, t, J=7.3Hz), 1.47 (9H, s), 2.00 - 2.30 (2H, m), 3.18 (1H, dd, J=14.2 and 6.8Hz), 3.40 - 3.70 (5H, m), 3.87 (1H, t, J=7.6Hz), 4.00 - 4.10 (2H, m), 4.85 (1H, br), 6.80 (2H, d, J=8.8Hz), 7.20 - 7.30 (2H, m), 7.42 (1H, d, J=8.3Hz), 7.55 (1H, d, J=8.3Hz), 7.63 (1H, s), 7.77 (1H, d, J=8.3Hz), 7.85 (1H, d, J=8.3Hz), 8.12 (1H, s)

※ 2.30 (2H, m), 3.18 (1H, dd, J=14.2 and 6.8Hz), 3.40 - 3.66 (5H, m), 3.87 (1H, t, J=7.6Hz), 4.00 - 4.10 (2H, m), 4.85 (1H, br), 6.80 (2H, d, J=8.8Hz), 7.20 - 7.30 (2H, m), 7.42 (1H, d, J=8.3Hz), 7.56 (1H, d, J=8.3Hz), 7.62 (1H, s), 7.77 (1H, d, J=8.3Hz), 7.85 (1H, d, J=8.3Hz), 8.12 (1H, s)

テル 1.8 g を蟻酸 28 ml に溶解し、70℃で1時間攪拌した。反応液を濃縮乾固し、得られた残留物を蟻酸 8 ml に溶解して37%ホルムアルデヒド 0.29 ml を加え窒素気流下4時間加熱還流した。冷後、反応液にクロロホルムを加えアンモニア水でpH 10 ~ 11とし、有機層を分取、乾燥した。溶媒留去し、残留物をクロロホルムとメタノールの混合物を展開溶媒とするシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィーで精製して油状の標題化合物1.07gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.60-2.30 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.00-4.00 (7H, m), 4.11 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.60-4.90 (1H, br), 6.39 (1H, s), 6.78 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.47 (2H, s), 7.77 (1H, s)

【0087】参考例51

2-[4-[(3S)-1-アセチル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸 エチルエステル

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸 エチルエステル2.3gをアニソール3mlに溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸25mlを加え、室温で1時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧留去し、得られた残留物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH10~11としクロロホルム抽出乾燥した。有機層に室温でトリエチルアミン2ml、次いでアセチルクロリド555mgを加え同温にて0.5時間攪拌した。溶媒を留去して残留物をクロロホルムとエタノールの混合溶媒を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、飴状の標題化合物1.8gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.04 (1.5H), 2.08 (1.5H), 3.14 (1H, dd, $J=15.1$ and 3.6 Hz), 3.40-4.30 (8H, m), 4.70-5.04 (1H, br), 6.40 (1H, s), 6.60-6.92 (2H, m), 7.10 (2H, m), 7.47 (2H, s), 7.77 (1H, s)

【0088】参考例52

3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)-2-[4-[(3S)-1-ジメチルカルバモイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸 エチルエステル2.3gをアニソール3mlに溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸25mlを加え、室温で1時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧留去し、残留物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH10~11としクロロホルム抽出乾燥した。有機層に室温でトリエチルアミン2ml、次いでN,N-ジメチルカルバモイルクロリド760mgを加え同温にて1時間攪拌した。溶媒を留去し

て残留物をクロロホルムとエタノールの混合溶媒を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、飴状の標題化合物1.7gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.9-2.20 (2H, m), 2.86 (6H, s), 3.14 (1H, dd, $J=16.0$ and 7.2 Hz), 3.30-4.50 (8H, m), 4.72-4.96 (1H, br), 6.41 (1H, s), 6.83 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.49 (2H, s), 7.78 (1H, s)

【0089】参考例53

2-(4-アセトキシフェニル)-2-オキソ酢酸 エチルエステル

2-(4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソ酢酸 エチルエステル7.25gをピリジン15mlに溶解し、無水酢酸4mlを加えて室温で1時間攪拌した。反応液を水にあげジエチルエーテルにて抽出、有機層を水洗、乾燥後濃縮乾固した。残留物をベンゼンに溶解し、濃縮して油状の標題化合物8.3gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (3H, t), 2.32 (3H, s), 4.43 (2H, q), 7.29 (2H, d), 8.01 (2H, d)

【0090】参考例54

3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 エチルエステル
a) (5-シアノ-2-ベンゾフラニル)メチルトリフェニルホスホニウム クロリド15.93g、2-(4-アセトキシフェニル)-2-オキソ酢酸 エチルエステル8.29gをテトラヒドロフラン80mlとエタノール80mlの混液に溶解し、室温で1.8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン5.34gを加え18時間室温で攪拌した。反応液を濃縮乾固し、得られた残渣をトルエンと酢酸エチルエステルの混合物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、E体とZ体の混合物として2-(4-アセトキシフェニル)-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)アクリル酸 エチルエステル11.28gを淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, t), 2.36 (3H, s), 4.30 (2H, q), 6.30 (1H, s), 7.2-7.8 (8H, m)

b) a項で得た2-(4-アセトキシフェニル)-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)アクリル酸 エチルエステル3.8gをエタノールとテトラヒドロフランの混合溶媒に溶解し、酸化バリウム・1水和物・硫酸バリウム750mgを加え常圧接触還元に付した。触媒をろ去し、濃縮乾固して2-(4-アセトキシフェニル)-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸 エチルエステル3.8gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.25 (3H, s), 3.20 (1H, dd, $J=16.2$ and 7.0 Hz), 3.40-4.30 (4H, m), 6.50 (1H, s), 7.10 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.40 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.56 (2H, s), 7.86 (1H, s)

c) b項で得た2-(4-アセトキシフェニル)-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸 エチルエステル 8.1gをアンモニア15%を含有するエタノール溶液100mlに溶解し、18時間室温で放置した。濃縮乾固し、得られた残留物をクロロホルムを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して無色結晶の標題化合物5.62gを得た。

mp 140-142°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (3H, t), 3.0-4.0 (3H, m), 4.1 (2H, q), 4.98 (1H, s), 6.39 (1H, s), 6.76 (2H, d), 7.15 (2H, d), 7.45 (2H), 7.75 (1H)

【0091】参考例55

3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 エチルエステル
a) 5-ブロモサリシアルデヒド20g、2-ブロモ-4-メトキシアセトフェノン22.9g及び無水炭酸カリウム27.6gをアセトン150mlに懸濁し、室温で4時間攪拌した。反応液を濃縮乾固し水を加えて析出晶をろ取した。水洗の後エタノールより再結晶して無色ブリズム晶の5-ブロモ-2-(4-メトキシベンゾイル)ベンゾフラン14.02gを得た。

mp 143-146°C

IR (KBr): 1644, 1605, 1257 cm^{-1}
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.35 (3H, s), 7.15 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.72 (3H, m), 8.0-8.2 (3H)

b) a項で得た5-ブロモ-2-(4-メトキシベンゾイル)ベンゾフラン15.0g及びシアン化第一銅6.09gをN-メチル-2-ピロリドン75mlに懸濁し、窒素気流下200~220°Cにて5時間加熱攪拌した。冷後、クロロホルムにて希釈し不溶物をろ去、ろ液を希塩酸にて洗浄した。有機層を乾燥後減圧濃縮し、粉末の2-(4-メトキシベンゾイル)-5-ベンゾフランカルボニトリル6.60gを得た。

IR (KBr): 2224, 1644 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.30 (3H, s), 7.15 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 8.00 (2H, d), 8.07 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 8.42 (1H, s)

c) ジエチルホスホノ酢酸 エチルエステル1.85gをテトラヒドロフラン20mlに溶解し、室温攪拌下6

0%水素化ナトリウム320mgを加えた。反応液が澄明となった10分後、b項で得た2-(4-メトキシベンゾイル)-5-ベンゾフランカルボニトリル1.75gを加え、30分加熱還流した。冷後反応液を濃縮乾固し、残渣に希塩酸を加え、ジクロロメタンにて抽出、飽和食塩水にて洗浄、乾燥後濃縮乾固した。得られた残留物をn-ヘキサンとジクロロメタンの混合液を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、E体とZ体の混合物として3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)-3-(4-メトキシフェニル)アクリル酸 エチルエステル1.78gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$), 3.84 (3H, s), 4.18 (2H, q, $J=7\text{ Hz}$), 6.32 (1H, s), 6.8-7.4 (5H, m), 7.56 (2H, s), 7.93 (1H, br)

d) c項で得たE体、Z体の混合物の3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)-3-(4-メトキシフェニル)アクリル酸 エチルエステル1.78gをテトラヒドロフラン6mlとエタノール20mlの混液に溶解し、5%パラジウム炭素触媒200mgを加えて1.5時間常圧接触還元付した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮乾固して3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 エチルエステル1.79gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$), 2.9-3.1 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.09 (2H, q, $J=7\text{ Hz}$), 4.5-4.7 (1H, m), 6.47 (1H, s), 6.88 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.47 (2H, s), 7.80 (1H, s)

e) d項で得た3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 エチルエステル1.79gを無水ジクロロメタン20mlに溶解し、-50°Cにて三臭化ホウ素1.36mlのジクロロメタン10ml溶液を滴下した。ゆっくり昇温して室温で3時間攪拌し、ジクロロメタンにて希釈、有機層を希塩酸、飽和食塩水にて洗浄、乾燥後濃縮乾固することにより油状の標題化合物1.34gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$), 2.9-3.3 (2H, m), 4.09 (2H, q, $J=7\text{ Hz}$), 4.5-4.7 (1H, m), 6.15 (1H, br), 6.46 (1H, s), 6.80 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.15 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.42 (2H, s), 7.76 (1H, s)

【0092】参考例56

2-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)エチル]-5-ヒドロキシ安息香酸 エチルエステル

a) 2-ホルミル-5-メトキシ安息香酸4.87gをクロロホルム30mlに溶解し、室温攪拌下ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイアティー・パーキンIの方法[JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PARKIN I 1975, 2030-2033]により調整したジフェニルジアゾメタンのベンゼンとn-ヘキサンとの混合溶液(1:1)を反応液が赤紫色を呈するようになるまで加えた。反応液をトルエンと酢酸エチルエステルの混合物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、

2-ホルミル-5-メトキシ安息香酸 ジフェニルメチルエステル8.2gを飴状物として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.87 (3H, s), 7.13 (1H, dd, $J=11.5$ and 2.9 Hz), 7.20 (1H, s), 7.24 (1H, m), 7.97 (1H, d, $J=11.5$ Hz), 10.45 (1H, s)

b) 2-ホルミル-5-メトキシ安息香酸 ジフェニルメチルエステル6.0g及び(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)メチルトリフェニルホスホニウムクロリド8.1gをテトラヒドロフラン70mlとメタノール70mlの混液に溶解し、室温攪拌下1.8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン2.91gを加えて同温で2時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残留物をトルエンとクロロホルムの混合物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、E体とZ体の混合物として2-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)ビニル]-5-メトキシ安息香酸 ジフェニルメチルエステル8.2gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.84 (1H, s), 3.88 (3H, s), 6.20-8.28 (19H, m)

c) b項で得たE体とZ体の混合物の2-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)ビニル]-5-メトキシ安息香酸 ジフェニルメチルエステル8.2gをテトラヒドロフラン60mlとエタノール60mlの混液に溶解し、酸化パラジウム・1水和物・硫酸バリウム2.0gを加え常圧接触還元に付した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮して析出する結晶をろ取、2-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)エチル]-5-メトキシ安息香酸4.45gを得た。

mp 179-182°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.90-3.42 (4H, m), 3.75 (3H, s), 6.67 (1H, s), 7.01 (1H, dd, $J=8.7$ and 2.2 Hz), 7.24 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.34 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.69 (2H, s), 8.06 (1H, s), 12.98 (1H, br)

FD MS (m/z): 321 (M^+), 311, 28

3

d) c項で得た2-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)エチル]-5-メトキシ安息香酸4.45gをエタノール200mlに溶解し、濃硫酸4mlを加え16時間加熱還流した。冷後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、エタノールを留去した。得られた残渣を酢酸エチルエステルで抽出、乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、更にn-ヘキサンより再結晶して無色針状晶の2-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)エチル]-5-メトキシ安息香酸エチルエステル4.11gを得た。

mp 92-93°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.90-3.48 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.34 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.41 (1H, s), 6.96 (1H, dd, $J=8.7$ and 2.6 Hz), 7.10 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.46 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.48 (2H, s), 7.79 (1H, s)

e) d項で得た2-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)エチル]-5-メトキシ安息香酸エチルエステル4.11gをジクロロメタン40mlに溶解し、-78°Cに冷却した。同温で三臭化ホウ素8.85gを滴下し、ゆっくり昇温し、-5~0°Cで1時間攪拌した。反応液を氷水に注加し、酢酸エチルエステルで抽出した。有機層を4規定塩酸、水で洗い乾燥後溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、プリズム晶の標題化合物2.80gを得た。

mp 133-135°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.96-3.50 (4H, m), 4.36 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.45 (1H, s), 6.93 (1H, dd, $J=8.7$ and 2.9 Hz), 7.13 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.50 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 7.56 (2H, s), 7.84 (1H, s)

【0093】参考例57

2-[2-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)エチル]-5-ヒドロキシフェニル]酢酸エチル

a) 2-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)エチル]-5-メトキシ安息香酸2.0gをベンゼン10mlに懸濁し、塩化チオニル1mlを加え1時間加熱還流して濃縮乾固することにより粗酸クロリドを得た。トリメチルシリルジアゾメタンを10% (w/v) 含有するn-ヘキサン溶液10ml、トリエチルアミン1.3ml、アセトニトリル10ml及びテトラヒドロフラン10mlの混液を-5°Cに冷却し、氷冷攪拌下上記の粗

酸クロリドのアセトニトリル5ml溶液を滴下した。反応液を0℃で48時間攪拌し、減圧低温下に溶媒を留去した。得られた残留物をコリジン4ml-ベンジルアルコール4mlの混合溶媒に溶解し、窒素気流下180℃で7分間加熱攪拌した。反応液をベンゼンに溶解し、10%クエン酸で洗浄後乾燥した。溶媒を留去し得られた残留物をトルエンと酢酸エチルエステルの混合物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、2-[2-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフランイル)エチル]-5-メトキシフェニル]酢酸ベンジルエステル830mgを得た。

mp 127-128℃

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.00 (4H), 3.68 (2H, s), 3.76 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.32 (1H, s), 6.76 (1H, dd, J=7.9 and 1.3Hz), 6.80 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=7.9Hz), 7.30 (5H, s), 7.48 (1H, d, J=1.3Hz), 7.77 (1H, s)

b) a項で得た2-[2-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフランイル)エチル]-5-メトキシフェニル]酢酸ベンジルエステル855mgをジクロロメタン20mlに溶解し、-50℃に冷却した。この反応液の中へ三臭化ホウ素1.75gのジクロロメタン5ml溶液を滴下し、15℃までゆっくり昇温させ同温で20分攪拌した。反応液を酢酸エチルエステルで抽出、希塩酸で洗浄し乾燥した。溶媒を濃縮乾固して得られる残渣をエタノール30mlに溶解し、塩化チオニル2mlを加えて1時間加熱還流した。冷後反応液を酢酸エチルエステルで希釈し有機層を水洗して乾燥後溶媒を留去した。得られた残留物をクロロホルムを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、粉末の標題化合物680mgを得た。

mp 84-86℃

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.25 (3H, t, J=7.0Hz), 3.02 (4H), 3.59 (2H, s), 4.57 (2H, q, J=7.0Hz), 6.19 (1H, s), 6.41 (1H, s), 6.55-6.84 (2H, m), 6.99 (1H, d, J=7.9Hz), 7.48 (2H, s), 7.77 (1H, s)

【0094】参考例58

5-シアノ-2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-ベンゾフランカルボン酸エチルエステルa) (5-ブプロモ-2-ベンゾフランイル)メチルトリフェニルホスホニウムクロリド91.5g及びp-アニスアルデヒド25gをテトラヒドロフラン180mlとエタノール180mlの混液に溶解し、室温攪拌下1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン27.58gを加え18時間攪拌した。反応液を濃縮し、

析出品をろ取し、一方の立体異性体の5-ブプロモ-2-[2-(4-メトキシフェニル)ビニル]ベンゾフラン32.8gを得た。

mp 190-194℃

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.83 (3H, s), 6.54 (1H, s), 6.9 (3H), 7.25 (1H, d, J=17Hz), 7.31 (2H), 7.45 (2H, d), 7.62 (1H)

ろ液を濃縮乾固し、残留物をトルエンを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、他の異性体の5-ブプロモ-2-[2-(4-メトキシフェニル)ビニル]ベンゾフラン22gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.84 (3H, s), 6.35 (1H, d, J=14Hz), 6.53 (1H, s), 6.62 (1H, d, J=14Hz), 6.9 (2H, d), 7.24 (2H), 7.3 (2H, d), 7.38 (1H)

b) a項で得た5-ブプロモ-[2-(4-メトキシフェニル)ビニル]ベンゾフランの2種の立体異性体を混合したもの84gをジクロロメタン600mlに溶解し、氷冷攪拌下アセチルクロリド18.5mlを加え四塩化チタン28.9mlを滴下した。反応液を氷水にあげ、クロロホルムで抽出、有機層を希塩酸、水で洗い乾燥後溶媒を留去した。残渣をエーテルに懸濁し、不溶の結晶をろ取して黄色微細針状晶の3-アセチル-5-ブプロモ-2-[2-(4-メトキシフェニル)ビニル]ベンゾフラン76gを得た(E体、Z体のいずれからも同一の異性体が生成する)。

mp 163-165℃

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.69 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.95 (2H, d, J=10Hz), 7.4 (2H, m), 7.6 (2H, d, J=10Hz), 7.65 (2H, s), 8.08 (1H)

c) b項で得た3-アセチル-5-ブプロモ-2-[2-(4-メトキシフェニル)ビニル]ベンゾフラン20.7g、シアン化第一銅6g及びN-メチル-2-ピロリドン800mlの混合物を窒素気流下、浴温210~220℃で8.5時間加熱攪拌した。氷水に反応液をあげ析出物をろ去し、酢酸エチルエステルにて抽出した。不溶物をろ去し、有機層を水洗後乾燥して溶媒留去した。残留物をトルエンを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、更にメタノールで洗浄して黄色微細結晶の3-アセチル-2-[2-(4-メトキシフェニル)ビニル]-5-ベンゾフランカルボニトリル7.82gを得た。

mp 190-191℃

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.69 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.98 (2H, d, J=10Hz), 7.50-7.80 (6H, m), 8.36 (1H)

d) c項で得た3-アセチル-2-[2-(4-メトキシフェニル)ビニル]-5-ベンゾフランカルボニトリル7.8gをテトラヒドロフラン600mlとエタノール500mlの混液に溶解し、酸化パラジウム・1水和物・硫酸バリウム900mgを加えて3.5時間常圧接触還元を行なった。触媒をろ去し、ろ液を濃縮乾固した。残留物を酢酸エチルエステルにて抽出、有機層を水洗後乾燥して溶媒を留去した。残留物をメタノールで洗ってろ取し、無色ブリズム晶の3-アセチル-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-5-ベンゾフランカルボニトリル5.47gを得た。

mp 130-131°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.54 (3H, s), 3.04 (2H, m), 3.4 (2H, m), 3.77 (3H, s), 6.85 (2H, d, J=10Hz), 7.05 (2H, d), 7.57 (2H, s), 8.33 (1H)

e) 水酸化ナトリウム5.2gの水30ml溶液を0°C以下に冷却し、攪拌下臭素2.7mlを滴下した。この反応液に、d項で得た3-アセチル-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-5-ベンゾフランカルボニトリル4.14gのジオキサン40ml溶液を攪拌下0°Cで加え、同温で45分、氷冷で1時間攪拌した。反応液に水を加え、濃塩酸でpH2としクロロホルムで抽出した。有機層を水洗、乾燥して溶媒を留去し、残留物をクロロホルムを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して5-シアノ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-3-ベンゾフランカルボン酸1.44gを得た。

mp 205-208°C (メタノールより再結晶: 微細ブリズム晶)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.13 (2H, m), 3.5 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.83 (2H, d), 7.07 (2H, d), 7.56 (2H, s), 8.34 (1H)

f) 塩化チオニル5mlにe項で得た5-シアノ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-3-ベンゾフランカルボン酸1.81gを加え1時間加熱還流した。反応液を濃縮乾固し、残渣にエタノールを加え50°Cで30分攪拌した。析出した結晶をろ取して5-シアノ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-3-ベンゾフランカルボン酸エチルエステル1.82gを得た。

mp 135-139°C (微細ブリズム晶)

IR (KBr): 2224, 1695, 1614, 1587, 1515 cm⁻¹

g) f項で得た5-シアノ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-3-ベンゾフランカルボン酸エチルエステル1.78gを参考例55のe項と同様の方法により処理し、微細針状晶の標題化合物2.27gを

得た。

mp 182-183°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (3H, t, J=8.0Hz), 3.0 (2H, m), 3.4 (2H, m), 4.4 (2H, q, J=8.0Hz), 6.7 (2H, d), 7.1 (2H, d), 7.55 (2H), 8.29 (1H)

【0095】参考例59

[5-シアノ-2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-ベンゾフラン]酢酸エチルエステル a) 5-ブromo-2-[2-(4-メトキシフェニル)ビニル]ベンゾフランの2種の立体異性体混合物128gをテトラヒドロフラン1.3l及びエタノール0.7lに溶解し、二酸化白金3.0gを加え4時間常圧接触還元に付した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮して析出した結晶をろ取し、エタノールで洗って、5-ブromo-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ベンゾフラン97.08gを得た。

mp 109-111°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.00 (4H, s), 3.77 (3H, s), 6.28 (1H, s), 6.88 (2H, d, J=9.0Hz), 7.08 (2H, d, J=9.0Hz), 7.32 (2H), 7.60 (1H)

b) a項で得た5-ブromo-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ベンゾフラン97gを参考例58のb項と同様の方法で処理し、3-アセチル-5-ブromo-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ベンゾフラン79.9gを得た。

mp 100-101°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.52 (3H, s), 3.05 (2H, m), 3.35 (2H, m), 3.76 (3H, s), 6.80 (2H, d, J=9.0Hz), 7.10 (2H, d, J=9.0Hz), 7.35 (2H, m), 8.05 (1H)

c) b項で得た3-アセチル-5-ブromo-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ベンゾフラン79.9gを参考例58のe項と同様の方法で処理し、5-ブromo-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-3-ベンゾフランカルボン酸64.2gを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.00 (2H, m), 3.35 (2H, m), 3.69 (3H, s), 6.80 (2H, d, J=8.0Hz), 7.07 (2H, d, J=8.0Hz), 7.50 (1H, dd), 7.55 (1H, d), 8.00 (1H, d)

d) c項で得た5-ブromo-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-3-ベンゾフランカルボン酸64.2gをエタノール900mlに懸濁し、氷冷下塩化チオニル30mlを滴下し、5時間加熱還流した。さらに塩化チオニル50mlを追加し3時間加熱還流した。

反応液を濃縮乾固し、得られた残留物に水を加えて不溶物をろ取、これを酢酸エチルエステルに溶解して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後溶媒を留去した。残渣をエタノールに懸濁してろ取し、5-ブロモ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-3-ベンゾフランカルボン酸 エチルエステル59.23gを得た。

mp 73-75°C

¹H-NMR (CDC1₃) δ: 1.43 (3H, t, J=8.9Hz), 3.10 (2H, m), 3.40 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.40 (2H, q, J=8.9Hz), 6.80 (2H, d), 7.2 (2H, d), 7.33 (2H, m), 8.10 (1H)

e) d項で得た5-ブロモ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-3-ベンゾフランカルボン酸 エチルエステル35.5gをテトラヒドロフラン400mlに溶解し、リチウムアルミニウムヒドリド3.5gを少量ずつ加え、1時間室温で攪拌した。反応液を水に注加し、塩酸でpH2としてベンゼン抽出した。有機層を水洗後乾燥し、濃縮乾固して結晶の5-ブロモ-3-ヒドロキシメチル-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ベンゾフラン30gを得た。

mp 65-75°C

¹H-NMR (CDC1₃) δ: 2.95 (4H, s), 3.69 (3H, s), 4.33 (2H, s), 6.77 (2H, d), 6.90 (2H, d), 7.26 (2H, m), 7.65 (1H)

f) e項で得た5-ブロモ-3-ヒドロキシメチル-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ベンゾフラン30gをジエチルエーテル150mlに懸濁し、ピリジン12滴を加え、更に氷冷下塩化チオニル12mlを滴下した。この反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を氷水にあげジエチルエーテルにて抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウムにて洗浄し乾燥後濃縮乾固することにより5-ブロモ-3-クロロメチル-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ベンゾフラン28.3gを得た。

mp 70-75°C

¹H-NMR (CDC1₃) δ: 3.00 (4H, s), 3.76 (3H, s), 4.38 (2H, s), 6.82 (2H, d), 6.97 (2H, d), 7.31 (2H), 7.68 (1H)

g) f項で得た5-ブロモ-3-クロロメチル-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ベンゾフラン10.82g、シアン化カリウム3.7g及び18-クラウン-6-エーテル0.6gをアセトニトリル75ml中で2.5時間加熱還流した。反応液に水を加えてベンゼンで抽出した。有機層を水洗後乾燥し、溶媒を留去した。得られた残留物をトルエンとn-ヘキサンとの混合

物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して5-ブロモ-3-シアノメチル-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ベンゾフラン9.17gを得た。

¹H-NMR (CDC1₃) δ: 2.95 (4H, s), 3.20 (2H, s), 3.73 (3H, s), 6.80 (2H, d), 6.90 (2H, d), 7.33 (2H), 7.61 (1H)

h) g項で得た5-ブロモ-3-シアノメチル-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ベンゾフラン9.17gをエタノール100mlと濃硫酸5mlの混液に加え18時間加熱還流した。反応液を水にあげ、酢酸 エチルエステルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液ついで水で洗浄し、乾燥後溶媒を留去して、[5-ブロモ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-3-ベンゾフラン]酢酸 エチルエステル8.96gを得た。

¹H-NMR (CDC1₃) δ: 1.21 (3H, t, J=7.0Hz), 2.96 (4H, s), 3.34 (2H, s), 3.74 (3H, s), 4.10 (2H, q, J=7.0Hz), 6.80 (2H, d, J=9Hz), 7.00 (2H, d, J=7.0Hz), 7.28 (2H), 7.59 (1H)

i) h項で得た[5-ブロモ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-3-ベンゾフラン]酢酸 エチルエステル8.2gを参考例58のc項と同様の方法により処理し、無色針状晶の[5-シアノ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-3-ベンゾフラン]酢酸 エチルエステル4.5gを得た。

mp 85-86°C

¹H-NMR (CDC1₃) δ: 1.23 (3H, t, J=7.0Hz), 3.01 (4H, s), 3.40 (2H, s), 3.75 (3H, s), 4.11 (2H, q, J=7.0Hz), 6.80 (2H, d, J=9Hz), 7.00 (2H, d, J=7.0Hz), 7.47 (2H), 7.81 (1H)

j) h項で得た[5-シアノ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-3-ベンゾフラン]酢酸 エチルエステル4.45gを参考例55のe項と同様に処理し、標題化合物2.98gを無色結晶として得た。

mp 134-136°C

¹H-NMR (CDC1₃) δ: 1.22 (3H, t, J=7.0Hz), 2.98 (4H, s), 3.39 (2H, s), 4.12 (2H, q, J=7.0Hz), 6.74 (2H, d, J=9.0Hz), 6.91 (2H, d, J=7.0Hz), 7.48 (2H), 7.80 (1H)

【0096】参考例60

3-[2-[2-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)エチル]-4-エトキシ-5-ヒドロキシフェ

ニル] プロピオン酸 エチルエステル

a) フェルリク酸 (ferulic acid) 20.0 g をメタノール 250 ml に溶解し、10% パラジウム炭素触媒 (50% 湿潤型) で3時間常圧接触還元した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮して析出する結晶をろ取し、19.3 g の3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) プロピオン酸を得た。

mp 87-89°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.5-3.0 (4H, m), 3.85 (3H, s), 6.5-6.9 (3H, m)

b) a項で得た3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) プロピオン酸 19.3 g をエタノール 300 ml に溶かし、濃硫酸 2.0 ml を加え2時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後クロロホルムで抽出し、水洗し乾燥した。溶媒を留去し、油状の3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) プロピオン酸 エチルエステル 23.0 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.23 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.4-3.0 (4H, m), 3.85 (3H, s), 4.12 (2H, q, J = 7.12 Hz), 6.6-6.9 (3H, m)

c) b項で得た3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) プロピオン酸エチルエステル 10.0 g をテトラヒドロフラン 300 ml に溶解し、60% 水素化ナトリウム 1.96 g を加えて50°C で30分攪拌した。ついで臭化エチル 7.17 g を滴下し、6時間加熱還流した。反応液を水にあげ、クロロホルム抽出し、水洗後乾燥し減圧下に濃縮した。残留物をクロロホルムを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、油状の3-(4-エトキシ-3-メトキシフェニル) プロピオン酸 エチルエステル 5.6 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.23 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.43 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.4-3.0 (4H, m), 3.85 (3H, s), 4.06 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.12 Hz), 6.7-6.9 (3H, m)

d) c項で得た3-(4-エトキシ-3-メトキシフェニル) プロピオン酸 エチルエステル 9.3 g を酢酸 10 ml に溶解し、クロロメチル メチルエーテル 7.4 g を加え室温で22時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ酢酸 エチルエステルで抽出、水洗し乾燥後溶媒を留去した。残留物をキシレン 10 ml に溶解し、トリフェニルホスフィン 8.54 g を加え、室温にて18時間攪拌した。さらに70-80°C で5時間攪拌し、冷後キシレンをデカンテーションで除き、n-ヘキサンを加え固化することにより粗[5-エトキシ-2-(2-エトキシカルボニルエチル)-4-メトキシフェニル]メチルトリフェニルホスホニウム クロリド 6.0 g を得た。

e) 5-シアノベンゾ[b]チオフェン-2-カルバルデヒド 1.5 g 及びd項で得た粗[5-エトキシ-2-(2-エトキシカルボニルエチル)-4-メトキシフェニル]メチルトリフェニルホスホニウム クロリド 6.34 g をテトラヒドロフラン 50 ml とエタノール 50 ml の混液に溶解し、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン 1.83 g を加え室温で18時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン 20 ml とエタノール 20 ml の混液に溶解し、10% パラジウム炭素触媒 (50% 湿潤型) 1.70 g を加えて、水素を吸収しなくなるまで常圧接触還元

に付した。触媒をろ去し、溶媒を留去して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、油状の3-[2-[2-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)エチル]-4-エトキシ-5-メトキシフェニル]プロピオン酸 エチルエステル 1.2 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.36 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.4-3.3 (8H, m), 3.84 (3H, s), 3.98 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.64 (1H, s), 6.70 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.46 (1H, dd, J = 8.4 and 1.5 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.96 (1H, s)

f) e項で得た3-[2-[2-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)エチル]-4-エトキシ-5-メトキシフェニル]プロピオン酸 エチルエステル 2.1 g をγ-コリジン 20 ml に溶解し、ヨウ化リチウム 7.94 g を加えて18時間加熱還流した。反応液を水に注ぎクロロホルム抽出、水洗後乾燥した。溶媒を留去後残渣をエタノール 100 ml に溶解し、濃硫酸 0.3 ml を加えて1時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、クロロホルムで希釈し、水洗後乾燥して溶媒留去した。残留物をクロロホルムを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、油状の標題化合物 2.0 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.4-3.3 (8H, m), 3.98 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.60 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.44 (1H, dd, J = 8.4 and 1.5 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.96 (1H, s), 7.94 (1H, s)

【0097】参考例61

3-[2-[2-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)エチル]-5-ヒドロキシフェニル]プロピオン酸 エチルエステル

a) 6-メトキシ-2-テトラロン 33.5 g をエタノール

ール27.6mlに溶解し、オルト蟻酸エチル37.8ml及び濃硫酸1滴を加え100℃で4時間加熱攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物をクロロホルムを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物を含むフラクションを濃縮して析出する結晶をろ取することにより3,4-ジヒドロ-2-エトキシ-6-メトキシナフタレン5.82gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.37 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.20-3.00 (4H, m), 3.79 (3H, s), 3.84 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.48 (1H, s), 6.60-7.00 (3H, m)

b) a項で得た3,4-ジヒドロ-2-エトキシ-6-メトキシナフタレン5.8gをエタノール90mlとジクロロメタン10mlの混液に溶解し、攪拌下-20℃に冷却し、オゾンを通じて酸化を行った。同温にてジメチルスルフィド10mlをゆっくり滴下し、室温まで昇温して30分攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をテトラヒドロフランとエタノールの等量混合物100mlに溶解し、(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)メチルトリフェニルホスホニウムクロリド12.5gを加え、更に1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン4.46mlを加えた後5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残留物をクロロホルムを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。精製物をエタノールとテトラヒドロフランの等量混合物60mlに溶解し、10%パラジウム炭素触媒(50%湿潤型)3.9gを加え3時間接触常圧還元を行い3-[2-[2-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)エチル]-5-メトキシフェニル]プロピオン酸エチルエステル2.75gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.22 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.2-3.4 (8H, m), 3.76 (3H, s), 4.16 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.60-7.30 (4H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.99 (1H, s)

c) b項で得た3-[2-[2-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)エチル]-5-メトキシフェニル]プロピオン酸エチルエステルの2.75gを参考例55のe項と同様の方法により処理し、油状の標題化合物2.3gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.23 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.4-3.34 (8H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.60 (1H, s), 6.50-7.20 (3H, m), 7.25 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.92 (1H, s)

[0098] 参考例62

2-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸エチルエステル

a) 5-ブロモ-2-ヒドロキシメチルベンゾ[b]チオフェン0.5gをジクロロメタン20mlに溶解し、三臭化リン230mgを加え1時間室温で攪拌した。反応液に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後乾燥し、溶媒を留去した。残留物をアセトニトリル10mlとジメチルスルホキシド3mlの混合物に溶解し、シアン化第一銅300mgを加え2時間加熱還流した。冷後トルエンを加え不溶物をろ去し、ろ液を水洗し乾燥後濃縮した。析出する結晶をろ取して、5-ブロモ-2-シアノメチルベンゾ[b]チオフェン200mgを得た。

mp 94-96℃

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.98 (2H, s), 7.25 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J = 8.5 and 1.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.90 (1H, d, J = 1.8 Hz)

b) a項で得た5-ブロモ-2-シアノメチルベンゾ[b]チオフェン12.0gをエタノール80mlに溶解し、水1.0ml及び濃硫酸7mlを加え7時間加熱還流した。更にエタノール40ml、濃硫酸15ml及び水0.5mlを加え2時間加熱還流した。冷後水を加え、トルエンと酢酸エチルエステルの等量混合物で抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(5-ブロモベンゾ[b]チエン-2-イル)酢酸エチルエステル8.0gを得た。

mp 56-57℃

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.88 (2H, s), 4.23 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.11 (1H, s), 7.38 (1H, dd, J = 8.3 and 1.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.82 (1H, d, J = 1.8 Hz)

c) b項で得た2-(5-ブロモベンゾ[b]チエン-2-イル)酢酸エチルエステル800mg、炭酸ジエチル965mgをN,N-ジメチルホルムアミド4mlに溶解し、120~130℃の油浴で加温しながら水素化ナトリウム(60%)162mgを加えた。同温にて10分攪拌後更に水素化ナトリウム(60%)30mgを加え10分攪拌した。反応液をトルエンと酢酸エチルエステルの等量混合物で希釈し、希塩酸、水で洗い乾燥した。溶媒を留去し、得られる残留物をトルエンと酢酸エチルエステルの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2-(5-ブロモベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-エトキシ

61

カルボニル酢酸 エチルエステル600mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (6H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.25 (4H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.95 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.35 (1H, dd, $J=8.3$ and 2.1Hz), 7.62 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$)

d) c項で得た2-(5-ブロモベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-エトキシカルボニル酢酸 エチルエステル6.2g、4-メトキシベンジルクロリド5.2gをN,N-ジメチルホルムアミド30mlに溶解し、室温で水素化ナトリウム(60%)1.34gを加え3時間攪拌した。氷冷下に10%クエン酸水溶液を加えトルエンにて抽出し、水洗後乾燥した。溶媒を留去し、残留物をトルエンを溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し2-(5-ブロモベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-エトキシカルボニル-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 エチルエステル8.2gを得た。

mp 58-60°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.65 (5H, s), 4.30 (4H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.60 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.79 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.31 (1H, s), 7.35 (1H, dd, $J=8.8$ and 1.8Hz), 7.60 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$)

e) d項で得た2-(5-ブロモベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-エトキシカルボニル-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 エチルエステル3.0gをエタノール25mlに溶解し、水酸化カリウム0.91gの水2.5ml溶液を加えて室温で4日間攪拌した。氷冷下に希塩酸を加え酢酸 エチルエステル抽出した。有機層を水洗後乾燥し溶媒を留去した。得られた残留物をエタノール60mlに溶解し、濃硫酸4mlを加えて1時間加熱還流した。冷後氷冷下に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ついで水で洗い乾燥して溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(5-ブロモベンゾ[b]チエン-2-イル)-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 エチルエステル1.6gを得た。

mp 62-65°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.08 (1H, dd, $J=13.5$ and 7.3Hz), 3.37 (1H, dd, $J=13.5$ and 7.3Hz), 3.71 (3H, s), 4.10 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.14 (1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 6.75 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.83 (1H, s), 7.0

62

5 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=8.8$ and 2.3Hz), 7.57 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$)

f) e項で得た2-(5-ブロモベンゾ[b]チエン-2-イル)-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 エチルエステル1.6gを参考例58のc項と同様に処理し、2-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 エチルエステル1.0gを得た。

mp 93-96°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.09 (1H, dd, $J=14.0$ and 8.0Hz), 3.39 (1H, dd, $J=14.0$ and 8.0Hz), 3.73 (3H, s), 4.12 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.16 (1H, t), 6.75 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.05 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.13 (1H, s), 7.43 (1H, dd, $J=8.3$ and 1.3Hz), 7.81 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.92 (1H, br)

g) f項で得た2-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 エチルエステル3.3gを参考例55のe項と同様の方法により処理し、標題化合物2.8gを得た。

mp 146-147°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.09 (1H, dd, $J=13.5$ and 7.5Hz), 3.38 (1H, dd, $J=13.5$ and 7.5Hz), 4.13 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.18 (1H, t), 6.70 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.00 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.15 (1H, s), 7.47 (1H, dd, $J=8.3$ and 1.3Hz), 7.85 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.95 (1H, br)

【0099】参考例63

2-[4-[(2S)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸 エチルエステル

3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 エチルエステル1g、(2S)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジンメタノール1.2g、及びトリフェニルホスフィン1.56gのテトラヒドロフラン300ml溶液にアジカルボン酸 ジエチルエステル1.04gを加え18時間室温で攪拌する。反応液に(2S)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジンメタノール0.6g、トリフェニルホスフィン0.78g、及

びアゾジカルボン酸 ジエチルエステル 0.52 g を追加して更に 18 時間室温で攪拌した。反応液を濃縮乾固し、残留物をトルエンと酢酸 エチルエステルの混合物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色油状の標題化合物 790 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (3H, t), 1.46 (9H, s), 1.98 (4H, br), 3.0-4.2 (8H, m), 4.1 (2H), 6.37 (1H, s), 6.9 (2H, d), 7.2 (2H, d), 7.45 (2H), 7.76 (1H, s)

参考例 63 と同様の方法に従い、参考例 64~71 の化合物を合成した。

【0100】参考例 64

2-[4-[(1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピペリジニル)オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (3H, t), 1.40 (9H, s), 1.50-2.0 (4H, m), 3.0-4.5 (8H, m), 4.1 (2H), 6.43 (1H, s), 6.9 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.2 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.52 (2H), 7.83 (1H, s)

【0101】参考例 65

3-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.46 (9H, s), 2.0-2.2 (2H, m), 2.8-3.2 (2H, m), 3.5-3.7 (4H, m), 4.10 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.5-4.7 (1H, m), 4.9 (1H, m), 6.49 (1H, s), 6.82 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.47 (2H, s), 7.80 (1H, s)

【0102】参考例 66

5-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]-2-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)エチル]安息香酸エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.48 (9H, s), 2.00-2.30 (2H, m), 2.96-3.76 (8H, m), 4.36 (2H, q), 4.90 (1H, br), 6.44 (1H, s), 6.93 (1H, dd, $J=8.8$ and 2.7Hz), 7.15 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.52 (2H, s), 7.80 (1H,

s)

【0103】参考例 67

2-[5-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]-2-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)エチル]フェニル]酢酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.47 (9H, s), 1.90-2.30 (2H, m), 3.04 (4H, s), 3.36-3.70 (6H, m), 4.16 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.90-5.12 (1H, br), 6.42 (1H, s), 6.60-6.80 (2H, m), 7.08 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.48 (2H, s), 7.77 (1H, d, $J=0.87\text{Hz}$)

【0104】参考例 68

2-[2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]エチル]-5-シアノ-3-ベンゾフランカルボン酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (12H, m), 2.05 (2H, m), 2.95 (2H, m), 3.5 (6H, m), 4.4 (2H, q), 4.80 (1H, br), 6.82 (2H, d), 7.08 (2H, d), 7.55 (2H), 8.30 (1H)

【0105】参考例 69

3-[5-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]-2-[2-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)エチル]-4-エトキシフェニル]プロピオン酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.33 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.47 (9H, s), 2.00-3.30 (10H, m), 3.4-3.7 (4H, m), 3.94 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.12 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.70-5.00 (1H, br), 6.67 (1H, s), 6.72 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.46 (1H, dd, $J=8.4$ and 1.6Hz), 7.84 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$)

【0106】参考例 70

3-[5-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]-2-[2-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)エチル]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル

mp 117-119°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.47 (9H, s), 1.6-3.6 (14H, m), 4.13 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$)

z), 4.6-4.9 (1H, m), 6.50-7.20 (4H, m), 7.45 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.83 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.95 (1H, s)

【0107】参考例71

3-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-2-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸 エチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.16 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.45 (9H, s), 3.08 (1H, dd, J=13.7 and 7.4 Hz), 3.30-3.70 (5H, m), 4.11 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.00-4.30 (1H), 6.72 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.07 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.10 (1H, s), 7.40 (1H, dd, J=8.3 and 1.3 Hz), 7.77 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.89 (1H, br)

【0108】参考例72

3-(5-シアノ-2-ベンゾフラン)ル)-2-[4-[(テトラヒドロ-3-フラン)ル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 メチルエステル

3-ヒドロキシテトラヒドロフラン3g、2-(4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソ酢酸 メチルエステル6.5g、及びトリフェニルホスフィン9gをテトラヒドロフラン30mlに溶解し、アゾジカルボン酸 ジエチルエステル6.5gを加え2時間攪拌した。溶媒を留去後、残留物をジクロロメタンを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、油状の2-[4-[(テトラヒドロ-3-フラン)ル]オキシ]フェニル]-2-オキソ酢酸 メチルエステル7.5gを油状物として得た。上記により得た2-[4-[(テトラヒドロ-3-フラン)ル]オキシ]フェニル]-2-オキソ酢酸 メチルエステル2.2g、(5-シアノ-2-ベンゾフラン)ル)メチルトリフェニルホスホニウム クロリド3.6gをテトラヒドロフラン30mlとメタノール50mlの混液に溶解し、氷冷下1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン1.5mlを加え18時間室温で攪拌した。反応液を濃縮乾固し、残渣をクロロホルムとアセトンの混合物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、E体とZ体の混合物として3-(5-シアノ-2-ベンゾフラン)ル)-2-[4-[(テトラヒドロ-3-フラン)ル]オキシ]フェニル]アクリル酸 メチルエステルを得た。

このアクリル酸誘導体をメタノール80mlに溶解し、酸化パラジウム・1水和物・硫酸バリウム4gを加え常圧接触還元にした。触媒をろ去し、濃縮乾固して残渣をクロロホルムとアセトンの混合物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物

物2.5gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.0-2.3 (2H, m), 3.2 (1H, dd), 3.6 (1H, dd), 3.65 (3H, s), 3.97 (2H, d), 3.8-4.2 (1H, m), 4.8-5.0 (1H, m), 6.40 (1H, s), 6.8 (2H, d), 7.25 (2H, d), 7.5 (2H, s), 7.79 (1H, s)

【0109】参考例73

3-(5-シアノ-2-インドリル)-2-[4-[(3R)-テトラヒドロ-3-フラン)ル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 メチルエステル (S)-(+)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン 3.0g、2-(4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソ酢酸 メチルエステル6.6g及びトリフェニルホスフィン8.90gをテトラヒドロフラン30mlに溶解し、アゾジカルボン酸 ジエチルエステル6.0gを加え2時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をクロロホルムを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し油状の2-[4-[(3R)-テトラヒドロ-3-フラン)ル]オキシ]フェニル]-2-オキソ酢酸 メチルエステル4.60gを得た。ここに得た2-[4-[(3R)-テトラヒドロ-3-フラン)ル]オキシ]フェニル]-2-オキソ酢酸 メチルエステル1.70gと(5-シアノ-2-インドリル)メチルトリフェニルホスホニウムブロミド3.0gをテトラヒドロフラン30mlとメタノール30mlの混合物に溶解し氷冷下攪拌した中に、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン2.1mlを加え、室温で2時間攪拌した。溶媒留去して得られた残留物をクロロホルムとアセトンの混合物を流出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、E体とZ体の混合物として3-(5-シアノ-2-インドリル)-2-[4-[(3R)-テトラヒドロ-3-フラン)ル]オキシ]フェニル]アクリル酸 メチルエステルを得た。このE体とZ体の混合物をメタノール50mlに溶解し、酸化パラジウム・1水和物・硫酸バリウム4.0gを加え室温で3時間常圧接触還元にした。触媒をろ去後、溶媒を留去して得られる残留物を、クロロホルムとアセトンの混合物を流出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、粘稠な油状物として標題化合物1.50gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.10 (1H, d), 3.60 (3H, s), 3.78-4.10 (5H, m), 4.75-5.00 (1H, m), 6.25 (1H, br), 6.80 (2H, d), 7.20 (2H, d), 7.30-7.90 (3H, m), 10.00 (1H, s)

【0110】参考例74

3-(5-シアノ-2-インドリル)-2-[4-

〔(3S)-テトラヒドロ-3-フランイル)オキシ]フェニル]プロピオン酸 メチルエステル
a) (S)-(+)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン5.0g、蟻酸3.3g及びトリフェニルホスフィン17.0gをテトラヒドロフラン80mlに溶解し、氷冷下攪拌した中にアゾジカルボン酸 ジエチルエステル12.0gを滴下し、室温にて2時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をクロロホルムを流出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、蟻酸 (S)-(+)-テトラヒドロ-3-フランイルエ

ステルを得た。これをエタノール50mlに溶解し、攪拌下水酸化ナトリウム5.0gの水5ml溶液を加え、3時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をジエチルエーテルに溶解し、不溶物をろ去した。溶媒を留去して粗(R)-(-)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン4.50gを得た。

b) a項で得た(R)-(-)-3-ヒドロキシテトラヒドロフランを参考例73と同様に処理し標題化合物を粘稠な油状物として1.50g得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 3.15 (1H, d), 3.65 (3H, s), 3.80-4.20 (5H, m), 4.80-5.05 (1H, m), 6.30 (1H, br), 6.82 (2H, d), 7.22 (2H, d), 7.30-7.90 (3H, m), 9.30 (1H, br)

【0111】参考例75

3-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-2-(5-シアノ-2-ベンゾフランイル)プロピオン酸 メチルエステル

a) 2-アセチル-5-ベンゾフランカルボニトリル21.0gをジクロロメタン300mlに溶解し、攪拌下-10℃で臭素18.2gのジクロロメタン30ml溶液を滴下した。氷冷までゆっくりと昇温し、反応液にクロロホルムを加え、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥後濃縮乾固し、得られた残留物をベンゼンとn-ヘキサンの混合物より再結晶して無色の2-(2-ブロモ-1-オキソエチル)-5-ベンゾフランカルボニトリル21.0gを得た。

mp 156-158℃

IR (KBr): 2228, 1696, 1616, 1564, 1290, 1166, 1122 cm⁻¹

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 4.44 (2H, s), 7.60-7.90 (3H, m), 8.11 (1H, s)

FD MS (m/z): 263 (M⁺), 265 (M⁺)

b) 二酸化ゼレン444mgを乾燥メタノール10mlに熱時溶解し、a項で得た2-(2-ブロモ-1-オキソエチル)-5-ベンゾフランカルボニトリル1.056gを加え、12時間加熱還流した。冷後不溶物をろ去

し、濃縮乾固して得られた残留物をトルエンと酢酸 エチルエステルの混合物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色針状晶の2-(5-シアノ-2-ベンゾフランイル)-2-オキソ酢酸 メチルエステル129mgを得た。

mp 196-199℃

IR (KBr): 1740, 1674, 1614, 1552 cm⁻¹

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 4.03 (3H, s), 7.66-7.96 (2H, m), 8.17 (2H, s)

FD MS (m/z): 321 (M⁺+92), 229 (M⁺)

c) b項で得た2-(5-シアノ-2-ベンゾフランイル)-2-オキソ酢酸 メチルエステル3.1g、(4-メトキシフェニル)メチルトリフェニルホスホニウムクロリド6.2gをテトラヒドロフラン100mlとメタノール100mlの混液に溶解し、室温攪拌下1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン2.19gを加えて1時間攪拌した。更に(4-メトキシフェニル)メチルトリフェニルホスホニウムクロリド1.3g、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン0.65gを追加し、さらに1時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残留物をクロロホルムを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、E体とZ体の混合物として粘性油状のオレフィン体を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 3.78 (1.5H, s), 3.84 (3H, s), 3.87 (1.5H, s), 6.60 (9H, m)

上記オレフィン体をテトラヒドロフラン100mlとメタノール100mlの混液に溶解し、酸化パラジウム・1水和物・硫酸バリウム1.1gを加え3時間常圧接触還元付した。触媒をろ去し、溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、粘性油状の2-(5-シアノ-2-ベンゾフランイル)-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 メチルエステル4.2gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 3.20 (1H, dd, J=14.4 and 7.8 Hz), 3.41 (1H, dd, J=14.4 and 7.4 Hz), 3.69 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.10 (1H, dd, J=7.8 and 7.4 Hz), 6.60 (1H, s), 6.76 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.05 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.53 (2H), 7.82 (1H, s)

d) c項で得た2-(5-シアノ-2-ベンゾフランイル)-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 メチルエステル4.2gをジクロロメタン150mlに溶解し、-50℃に冷却攪拌下三臭化ホウ素9.97gの

ジクロロメタン30ml溶液を滴下した。反応液を徐々に昇温し、15℃で30分攪拌後クロロホルムで希釈し、希塩酸水で洗浄後乾燥し、溶媒を留去した。得られた残留物をクロロホルムとエタノールの混合溶媒を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、溶媒を濃縮して析出する結晶をベンゼンで洗ってろ取し、無色結晶の2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル3.1gを得た。

mp 110-111℃

IR (KBr): 2228, 1722, 1594, 1518, 1272 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.18 (1H, dd, J=14.4 and 7.8 Hz), 3.36 (1H, dd, J=14.4 and 7.4 Hz), 3.69 (3H, s), 4.09 (1H, dd, J=7.8 and 7.4 Hz), 6.60 (1H, s), 6.69 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.00 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.53 (2H, s), 7.83 (1H, s)

e) d項で得た2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル3.0g、(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシピロリジン1.92g及びトリフェニルホスフィン2.69gを乾燥テトラヒドロフラン150mlに溶解し、室温攪拌下アゾジカルボン酸 ジエチルエステル1.79gを加え1時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をトルエンと酢酸 エチルエステルを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、原料2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸メチルエステルと標題化合物との混合物を得た。上記混合物をテトラヒドロフラン100mlに溶解し、(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシピロリジン0.95g及びトリフェニルホスフィン1.35gを加え、さらにアゾジカルボン酸 ジエチルエステル0.85gを加えて室温で16時間攪拌した。上記と同様に処理精製し、標題化合物2.02gを粘性の油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (9H, s), 1.88-2.24 (2H, m), 3.10-3.60 (6H, m), 3.69 (3H, s), 4.10 (1H, t), 4.81 (1H, br), 6.61 (1H, s), 6.73 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.04 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.54 (2H, s), 7.83 (1H, s)

FD MS (m/z): 321 (M⁺)

【0112】参考例76

3-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-4-

(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)酪酸 エチルエステル

a) 2-エトキシカルボニル-2-(4-メトキシフェニル)酢酸 エチルエステル14.2gのテトラヒドロフラン150ml溶液に氷冷攪拌下水素化ナトリウム

2.6g (油性, 60%)を加え20分攪拌した。さらに5-ブロモ-2-ブロモメチルベンゾ[b]チオフェン17.2gを加え室温で18時間攪拌した。反応液に

塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸 エチルエステルで抽出した。乾燥後溶媒を留去し、クロロホルムを溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、

3-(5-ブロモベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-エトキシカルボニル-2-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 エチルエステル24.2gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.2 (6H, t), 3.78 (3H, s), 3.85 (2H, s), 6.75-7.0 (3H, m), 7.2-7.8 (5H, m)

b) a項で得た3-(5-ブロモベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-エトキシカルボニル-2-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 エチルエステル24.2gのエタノール200ml溶液に水酸化カリウム7.3gの水20ml溶液を加え、4日間攪拌した。冷却した

希塩酸中に注ぎ析出物をろ取した。これを酢酸 エチルエステルに溶解し、乾燥後溶媒を留去した。残留物をエタノール200mlに溶かし、濃硫酸3mlを加えて2時間加熱還流した。冷後反応液を濃縮し、クロロホルムを加え水洗し乾燥した。溶媒留去後クロロホルムを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、3-(5-ブロモベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸エチルエステル20gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.17 (3H, t), 3.2 (1H, dd), 3.55 (1H, dd), 3.77 (3H, s), 3.81 (1H, dd), 4.10 (2H, q), 6.82 (2H, d), 7.2-7.8 (6H, m)

c) b項で得た3-(5-ブロモベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 エチルエステル20gをテトラヒドロフラン200mlに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム12gを加え、氷冷下メタノール80mlを滴下し、3時間攪拌した。反応液を濃塩酸にてpH6とし酢酸 エチルエステルで抽出した。有機層を乾燥後溶媒を留去し、残留物をクロロホルムとメタノールの混合物を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、3-(5-ブロモベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-(4-メトキシフェニル)-1-ブロパノール16gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.9-3.4 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.62-3.90 (2H, br), 6.70-7.80 (8H, m)

50

71

d) c項で得た3-(5-プロモベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-(4-メトキシフェニル)-1-プロパノール16gをジクロロメタン40mlに溶解し、氷冷攪拌下トリエチルアミン6.3ml及びメタンスルホンクロリド4mlを加え2時間攪拌した。ジクロロメタンを加え、水洗後乾燥した。溶媒を留去し、残留物をクロロホルムを溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、メタンスルホン酸 3-(5-プロモベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-(4-メトキシフェニル)プロピルエステル18.5g 10を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDC1₃) δ : 3.78 (3H, s), 3.9-4.5 (3H, m), 3.70 (3H, s), 4.3 (2H, m), 6.70-7.80 (8H, m) e) 90℃にてシアン化ナトリウムをジメチルスルホキシド30mlに溶解し、d項で得たメタンスルホン酸 3-(5-プロモベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-(4-メトキシフェニル)プロピルエステル18.5gをゆっくり加えて80℃で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルエステルとトルエンの混合物を加え水洗、乾燥後溶媒を留去した。析出した結晶をエタノールで洗浄し、乾燥することにより5g、またこの洗液を濃縮し、クロロホルムを溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより2gの3-(5-プロモベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-(4-メトキシフェニル)ブチロニトリルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDC1₃) δ : 2.5-2.7 (2H, br), 3.2-3.4 (3H, br), 3.76 (3H, s), 6.70-7.80 (8H, m)

MS m/z: 386, 388

f) e項で得た3-(5-プロモベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-(4-メトキシフェニル)ブチロニトリル7gをエタノール80mlに懸濁し、濃硫酸5ml、水数滴を加えて7日間加熱還流した。溶媒を留去後クロロホルム及び水を加え、有機層を乾燥後溶媒留去した。残留物をクロロホルムを溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、4-(5-プロモベンゾ[b]チエン-2-イル)-3-(4-メトキシフェニル)酪酸 エチルエステル6.3gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDC1₃) δ : 1.12 (3H, t), 2.65 (2H, dd), 3.10-3.80 (3H, m), 3.76 (3H, s), 4.01 (2H, q), 6.70-6.95 (3H, m), 7.10 (2H, d), 7.20-7.40 (1H), 7.55 (1H, d), 7.72 (1H, d)

FAB MS (m/z): 433, 435

g) f項で得た4-(5-プロモベンゾ[b]チエン-2-イル)-3-(4-メトキシフェニル)酪酸 エチルエステル6.0gのN-メチル-2-ピロリドン50ml溶液にシアン化第一銅1.6g及び触媒量の硫酸銅 50

72

を加え、浴温190-200℃でアルゴン気流下加熱攪拌した。酢酸 エチルエステルとトルエンを加え、水洗した。乾燥後溶媒を留去し、残留物をクロロホルムとアセトンの混合物を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、4-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)-3-(4-メトキシフェニル)酪酸 エチルエステル4.5gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDC1₃) δ : 1.18 (3H, t), 2.70 (2H, dd), 3.16-3.70 (3H, m), 3.78 (3H, s), 4.02 (2H, q), 6.85 (2H, d), 6.98 (1H, s), 7.18 (2H, d), 7.5 (1H, dd), 7.8 (1H, d), 7.96 (1H, d)

h) g項で得た4-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)-3-(4-メトキシフェニル)酪酸 エチルエステル4.5gのジクロロメタン20ml溶液に-70℃で三臭化ホウ素3.4mlを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に氷を加えジクロロメタン層を分取、乾燥後溶媒を留去した。残留物をテトラヒドロフラン50mlに溶解し、(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシピロリジン1.9g、トリフェニルホスフィン3.2g及びアゾジカルボン酸 ジエチルエステル2.3gを氷冷攪拌アルゴン気流下に加え、室温で18時間攪拌した。溶媒を留去後残留物をn-ヘキサンと酢酸 エチルエステルの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物4gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDC1₃) δ : 1.48 (9H, s), 1.95-2.20 (2H, m), 2.65 (2H, dd), 3.15-3.70 (7H, m), 4.78-5.00 (1H, m), 6.80 (2H, d), 6.98 (1H, s), 7.17 (2H, d), 7.5 (1H, dd), 7.82 (1H, d), 7.98 (1H, d)

【0113】参考例77

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]チオ]フェニル]-3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-エトキシカルボニルプロピオン酸 エチルエステル

a) 4-メルカプトフェニル酢酸 エチルエステル20.2gをテトラヒドロフラン450mlに溶解し、(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシピロリジン21.0g、トリフェニルホスフィン29.4g及びアゾジカルボン酸 ジエチルエステル19.5gを氷冷攪拌下に加え、室温で18時間攪拌した。溶媒を留去後残留物をn-ヘキサンと酢酸 エチルエステルの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]チオ]フェニル]酢酸 エチルエステル7.0gを

得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.45 (9H, s), 1.7-2.4 (2H, m), 3.2-4.4 (5H, m), 3.58 (2H, s), 4.15 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.0-7.6 (4H, m)

b) a項で得た2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]チオ]フェニル酢酸 エチルエステル4.0g、をN,N-ジメチルホルムアミド21mlに溶かし、炭酸ジエチルエステル4.02mlを加え、浴温を130℃に保ち、攪拌下水素化ナトリウム530mg (60%)を加え10分攪拌した。更に水素化ナトリウム106mg加え10分攪拌した。反応液を氷水に注ぎ希塩酸で中和後、酢酸エチルエステルで抽出した。乾燥後溶媒を留去し残渣をn-ヘキサンと酢酸エチルエステルの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、油状の2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]チオ]フェニル]-2-エトキシカルボニル酢酸 エチルエステル 1.74gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (6H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.46 (9H, s), 1.4-2.4 (2H, m), 3.0-4.0 (5H, m), 4.22 (4H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.58 (1H, s), 7.2-7.5 (4H, m)

c) b項で得た2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]チオ]フェニル]-2-エトキシカルボニル酢酸 エチルエステル 1.7gをテトラヒドロフラン20mlとN,N-ジメチルホルムアミド1mlの混液に溶解し、水素化ナトリウム (60%) 155mgを加え20分間攪拌した。この反応液中へ2-ブロモメチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボニトリル980mgを加え24時間攪拌した。反応物を氷水中に注ぎ、酢酸エチルエステルにて抽出し、乾燥後溶媒を留去した。残渣をn-ヘキサンと酢酸エチルエステルの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、油状の標題化合物2.05gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.46 (9H, s), 1.50-2.50 (2H, m), 3.2-4.4 (5H, m), 3.89 (2H, s), 4.25 (4H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.28 (4H, s), 7.44 (1H, dd, $J=8.4$ and 1.5 Hz), 7.78 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.91 (1H, dd)

【0114】参考例78

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオ

ン酸 エチルエステル

(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)メチルトリフェニルホスホニウム クロリド3.0g及び2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-2-オキソ酢酸 エチルエステル2.55gをテトラヒドロフラン50mlとエタノール50mlの混液に溶解し、室温にて攪拌下1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン1.07gを加え1時間室温で攪拌した。

10 溶媒を留去し、残留物をトルエンと酢酸エチルエステルの混合物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、E体とZ体の混合物として2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)アクリル酸 エチルエステルを得た。これをテトラヒドロフラン50mlとエタノール50mlの混液に溶解し、10%パラジウム炭素触媒(50%湿潤型)5.0gを加え常圧接触還元に付した。触媒をろ去後溶媒を留去し、残留物をトルエンと酢酸エチルエステルの混合物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、粘性のある油状の標題化合物2.2gを得た

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.47 (9H, s), 1.90-2.20 (2H, m), 3.10-3.95 (7H, m), 4.10 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.84 (1H, br), 6.81 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.20 (1H, s), 7.25 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J=9.0$ and 1.6 Hz), 7.81 (1H, dd, $J=9.0$ and 1.6 Hz), 7.94 (1H, s) 参考例78と同様の方法により参考例79~85の化合物を合成した。

【0115】参考例79

2-[4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)エトキシ]フェニル]-3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸 エチルエステル (粘性油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.45 (18H, s), 2.90-4.50 (8H, m), 6.80-7.35 (5H), 7.45 (1H, dd, $J=8.3$ and 1.3 Hz), 7.80 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.93 (1H)

【0116】参考例80

2-[4-[(2S)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニル]メトキシ]フェニル]-3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピ

オン酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, t), 1.47 (9H, s), 2.00 (4H, br), 3.40 (2H, br), 3.60-4.30 (6H), 6.90 (2H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.00-8.00 (4H, m)

【0117】参考例81

2-[4-[(1-tert-ブトキシカルボニル-4-
-ピペリジニル)オキシ]フェニル]-3-(5-シア
ノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸 エチ
ルエステル

(固体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (3H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 1.50 (9H, s), 1.70-2.00 (4H, m), 3.20-4.00 (4H, m), 4.15 (2H, q), 4.30-4.60 (1H, br), 6.80-8.10 (8H)

【0118】参考例82

2-[4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ
エトキシ)フェニル]-3-(5-シアノベンゾ[b]
チエン-2-イル)プロピオン酸 エチルエステル

(粘性油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.45 (9H, s), 3.05-4.40 (9H), 5.12 (1H, br), 6.84 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.01 (1H, s), 7.25 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.41 (1H, dd, $J=8.3$ and 1.2Hz), 7.77 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.89 (1H, s)

【0119】参考例83

2-[4-[(2S)-1-tert-ブトキシカル
ボニル-5-オキソ-2-ピロリジニル)メトキシ]フ
ェニル]-3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-
イル)プロピオン酸 エチルエステル

(粘性油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, t), 1.42 (9H, s), 1.80-2.25 (2H, m), 2.30-2.60 (2H, m), 3.20 (1H, dd), 3.37 (1H, dd), 3.50-3.82 (1H, dd), 3.82-4.50 (4H, m), 4.80-5.10 (1H, m), 6.75-8.10 (8H, m)

【0120】参考例84

2-[4-[(2R, 4S)-1-tert-ブトキ
シカルボニル-2-メチル-4-ピロリジニル)オキ
シ]フェニル]-3-(5-シアノベンゾ[b]チエン*

HPLC カラム: アミロース系光学異性体分離用カラム (CHIRAL
PAK AD 20φ×250mmダイセル化学工業

*-2-イル)プロピオン酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15-1.50 (6H, m), 1.50 (9H, s), 1.80-2.60 (2H, m), 3.00-4.50 (8H, m), 4.80-5.10 (1H, m), 6.80-8.20 (8H, m)

【0121】参考例85

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカル
ボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-
(6-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオ
ン酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, t), 1.46 (9H, s), 2.10 (2H, m), 3.60 (6H, m), 3.83 (1H, m), 4.10 (2H, q), 4.85 (1H, br), 6.86 (2H, d), 7.04 (1H, s), 7.25 (2H), 7.55 (1H, dd), 7.65 (1H, d), 8.04 (1H)

【0122】参考例86

(+)-2-[4-[(2S)-1-tert-ブト
キシカルボニル-2-ピロリジニル)メトキシ]フェ
ニル]-3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イ
ル)プロピオン酸 エチルエステル及び(-)-2-
[4-[(2S)-1-tert-ブトキシカルボ
ニル-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]-3-
(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオ
ン酸 エチルエステル

2-[4-[(2S)-1-tert-ブトキシカル
ボニル-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]-3-
(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロビ
オン酸 エチルエステル5.0gを光学異性体分離用カ
ラムにより(+)体と(-)体の分離を行い、(+)体
の標題化合物2.5gと(-)体の標題化合物1.7g
を得た。

(-)体

mp 102-104°C

$[\alpha]_D^{24} = -142.00^\circ$ ($c=1.000$, EtOH)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13-1.22 (3H, m), 1.47 (9H, s), 1.80-2.10 (4H, m), 3.25-3.50 (4H, m), 3.64-3.75 (1H, m), 3.70-3.90 (1H, br), 3.90 (1H, br), 4.05-4.20 (4H, m), 6.88 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.02 (1H, s), 7.23 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.94 (1H, s)

)

溶媒: n-ヘキサン: i s o-プロパノール=70:30

流速: 4ml/min

保持時間: 20-23分

(+) 体

mp 111-112°C

[α]_D²⁴=+55.19° (c=1.000, EtO
H)¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13-1.22 (3
H, m), 1.47 (9H, s), 1.80-2.10 (10
H, m), 3.25-3.50 (4H, m), 3.* 4 (1H, s)HPLC カラム: アミロース系光学異性体分離用カラム (CHIRAL
PAK AD 20φ×250mmダイセル化学工業
)

溶媒: n-ヘキサン: i s o-プロパノール=70:30

流速: 4ml/min

保持時間: 23-27分

【0123】参考例87

(−)-2-[4-[(1-tert-ブトキシカルボ
ニル-4-ビペリジニル) オキシ] フェニル]-3-
(7-シアノ-2-ナフチル) プロピオン酸 エチルエ
ステルと (+)-2-[4-[(1-tert-ブトキシ
カルボニル-4-ビペリジニル) オキシ] フェニル]
-3-(7-シアノ-2-ナフチル) プロピオン酸 エ
チルエステル

(−) 体

[α]_D²⁴=+100.78° (c=1.024, CH
Cl₃)¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.11 (3H, t, J※HPLC カラム: アミロース系光学異性体分離用カラム (CHIRAL
PAK AD 4.6φ×250mmダイセル化学工
業)

溶媒: n-ヘキサン: i s o-プロパノール=90:10

流速: 1ml/min

保持時間: 26.9分

(+) 体

[α]_D²⁴=+95.84° (c=1.010, CHC
l₃)¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.11 (3H, t, J
=7.3Hz), 1.65-1.70 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 3.15-3.20
(1H, m), 3.30-3.35 (2H, m), 3.
50-3.60 (1H, m), 3.65-3.75 (2★HPLC カラム: アミロース系光学異性体分離用カラム (CHIRAL
PAK AD 4.6φ×250mmダイセル化学工
業)

溶媒: n-ヘキサン: i s o-プロパノール=90:10

流速: 1ml/min

保持時間: 31分

【0124】参考例88

50 (+)-2-[4-[(2S)-1-tert-ブト

*64-3.75 (1H, m), 3.70-3.90 (1
H, br), 3.90 (1H, br), 4.05-4.
20 (4H, m), 6.88 (2H, d, J=8.3H
z), 7.02 (1H, s), 7.23 (2H, d, J
=8.3Hz), 7.45 (1H, d, J=8.3H
z), 7.80 (1H, d, J=8.3Hz), 7.9
4 (1H, s)※=6.9Hz), 1.47 (9H, s), 1.70-
1.80 (2H, m), 1.85-1.95 (2H,
20 m), 3.15-3.20 (1H, m), 3.30-
3.40 (2H, m), 3.50-3.60 (1H,
m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.85-
3.90 (1H, br), 4.0-4.1 (2H,
m), 4.40-4.45 (1H, m), 6.85 (2
H, d, J=8.3Hz), 7.23 (2H, d),
7.40-7.45 (1H, m), 7.53-7.58
(1H, m), 7.62 (1H, s), 7.77 (2
H, d), 7.85 (1H, d, J=8.3Hz),
8.12 (1H, s)★H, m), 3.85-3.90 (1H, br), 4.0
-4.1 (2H, m), 4.40-4.45 (1H,
m), 6.85 (2H, d, J=8.8Hz), 7.2
3 (2H, d, J=8.3Hz), 7.40-7.45
(1H, m, Ar-H), 7.52-7.57 (1H,
m), 7.62 (1H, s), 7.77 (1H, d, J
=8.3Hz), 7.85 (1H, d, J=8.3H
z), 8.11 (1H, s)

キシカルボニル-2-ピロリジニル) メトキシ] フェニル]-3-(5-シアノベンゾ [b] チエン-2-イル) プロピオン酸 エチルエステル

2-[4-[(2S)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニル) メトキシ] フェニル]-3-(5-シアノベンゾ [b] チエン-2-イル) プロピオン酸 エチルエステル 54.0 g を乾燥エタノール 400 ml に熱時溶解し、乾燥 n-ヘキサン 800 ml を加えた。この混合物に水素化ナトリウム (60%) 100 mg、及び (+)-2-[4-[(2S)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニル) メトキシ] フェニル]-3-(5-シアノベンゾ [b] チエン-2-イル) プロピオン酸 エチルエステルの種晶を加え室温で4時間攪拌した。この攪拌溶液中へさらに水素化ナトリウム (60%) 100 mg を加えて、室温で18時間攪拌し、析出した結晶をろ取した。この結晶を22倍量 (w/v) のエタノールと n-ヘキサンの混合物 (30:70 w/v) より3回再結晶し、99.5% 以上のジアステレオマー純度の標題化合物 37.0 g を得た。参考例88と同様の方法により、参考例89の化合物を得た。

【0125】参考例89

(+)-2-[4-[(3S)-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル]-3-(7-シアノ-2-ナフチル) プロピオン酸 エチルエステル

【0126】参考例90

2-[4-[(2R)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニル) メトキシ] フェニル]-3-(5-シアノベンゾ [b] チエン-2-イル)-2-エトキシカルボニルプロピオン酸 エチルエステル 2-[4-[(2R)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニル) メトキシ] フェニル]-2-エトキシカルボニル酢酸 エチルエステル 4.1 g をテトラヒドロフラン 100 ml に溶解し、この溶液に室温で60%水素化ナトリウム 0.38 g を加え30分攪拌した。ついでこの反応液中に室温攪拌下2-ブロモメチルベンゾ [b] チオフェン-5-カルボニトリル 2.1 g のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液を滴下した。反応液を濃縮乾固し、得られた残留物をトルエンとクロロホルムを溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、油状の標題化合物 4.34 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.21 (6H, t), 1.46 (9H, s), 2.0 (4H, br), 3.40 (2H, br), 3.88 (3H), 4.22 (6H), 6.90 (3H), 7.20 (2H, d), 7.50 (1H), 7.78 (1H, d), 7.93 (1H, d)

参考例90と同様の方法により参考例91~93の化合

物を合成した。

【0127】参考例91

3-(5-シアノベンゾ [b] チエン-2-イル)-2-エトキシカルボニル-2-[4-[(2-イミダゾリン-2-イル) メトキシ] フェニル] プロピオン酸 エチルエステル

(粘性油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.22 (6H, t), 3.63 (4H, s), 3.89 (2H, s), 4.24 (4H), 4.69 (2H, s), 6.86 (3H), 7.27 (2H), 7.42 (1H), 7.76 (1H), 7.88 (1H)

【0128】参考例92

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル]-3-(6-シアノ-2-ベンゾチアゾリル)-2-エトキシカルボニルプロピオン酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.21 (6H, t), 1.46 (9H, s), 2.09 (2H, br), 3.56 (4H, br), 4.12 (2H), 4.26 (4H, q), 4.84 (1H, br), 6.82 (2H, d), 7.26 (2H, d), 7.65 (1H, d), 7.92 (1H, d), 8.10 (1H, d)

【0129】参考例93

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル]-3-(5-シアノ-2-ベンゾチアゾリル)-2-エトキシカルボニルプロピオン酸 エチルエステル

(粘性油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.22 (6H, t), 1.46 (9H, s), 2.09 (2H, br), 3.56 (4H, br), 4.13 (2H), 4.28 (4H, q), 4.85 (1H, br), 6.82 (2H, d), 7.26 (2H, d), 7.63 (1H, d), 7.95 (1H, d), 8.25 (1H, d)

【0130】参考例94

3-(5-シアノベンゾ [b] チエン-2-イル)-2-[4-[2-(エトキシカルボニルイミノ) ヘキサヒドロピリミジン-5-イル] オキシ] フェニル] プロピオン酸 エチルエステル

2-[4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) エトキシ] フェニル]-3-(5-シアノベンゾ [b] チエン-2-イル) プロピオン酸 エチルエステル

1.0 g をアニソール 2 ml に溶解し、氷冷攪拌下トリフルオロ酢酸 10 ml を加え室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残留物を水に溶解して n-ヘキサンで洗った。水層を濃アンモニア水で pH9~10 としクロロホルムで抽出した。有機層を乾燥後濃縮乾固し

10

20

30

40

50

81

た。残留物を無水エタノール20mlに溶解し、ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイアティ・パーキンIの方法(JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PARKINI 1973, 2644~2646ページ)により合成したエチル N-(エトキシ(メチルチオ)メチレン)カルバメート300mgを加え20時間攪拌し析出した標題化合物560mgを得た。

mp 179-182°C

IR (KBr): 2230, 1725, 1638, 1512, 1337 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (3H, t, J=7.0Hz), 1.17 (3H, t, J=7.0Hz), 3.10-4.30 (11H, m), 4.50-4.80 (1H, m), 6.89 (2H, d, J=8.75Hz), 7.03 (1H, s), 7.26 (2H, d, J=8.75Hz), 7.46 (1H, dd, J=8.31 and 1.75Hz), 7.82 (1H, d, J=8.31Hz), 7.95 (1H, d), 8.70-9.50 (2H, br)

【0131】参考例95

3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[2-(イミノ)ヘキサヒドロピリミジン-5-イル]オキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステル 塩酸塩

a) チオシアン酸カリウム2.9gを乾燥アセトン150mlに溶解し、氷冷攪拌下、アセトン20mlに溶解したp-ニトロベンジルククロホルムエート6.8gを滴下した。氷冷下2時間攪拌し、メタノール1.15gを加え室温で20時間攪拌した。析出晶をろ取、クロロホルムで洗浄し、粉末のp-ニトロベンジルメトキシ(チオカルバモイル)カルバメート2.88gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.03 (3H, s), 5.33 (2H, s), 7.70 (2H, d, J=9.0Hz), 8.80 (2H, d, J=9.0Hz)

b) a項で得たp-ニトロベンジルメトキシ(チオカルバモイル)カルバメート3.5g及び無水炭酸カリウム1.79gを水40mlとジオキサン40mlの混液に溶解し、ジメチル硫酸1.72gをゆっくり滴下し、室温で30分攪拌した。更に、無水炭酸カリウム300mgを反応液に加え、ジメチル硫酸300mgを滴下した。反応液を酢酸エチルエステルで希釈し、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後濃縮して析出した結晶をろ取、n-ペンタンで良く洗いp-ニトロベンジル N-(メトキシ(メチルチオ)メチレン)カルバメート3.23gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.40 (3H, s), 4.00 (3H, s), 5.28 (2H, s), 7.56 (2H, d, J=9.0Hz), 8.22 (2H, d, J=9.0Hz)

82

c) 2-[4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)エトキシ]フェニル]-3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸エチルエステル2.0gをアニソール10mlに溶解し、氷冷攪拌下トリフルオロ酢酸30mlを加え室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残留物を水に溶解してn-ヘキサンで洗った。水層を濃アンモニア水でpH10としクロロホルムで抽出した。有機層を乾燥後濃縮乾固した。残留物をテトラヒドロフラン50mlに溶解し、b項で得たp-ニトロベンジル N-(メトキシ(メチルチオ)メチレン)カルバメート921mgを加え18時間攪拌して、溶媒を留去した。得られた残留物をクロロホルムとエタノールの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、粘性のある油状物の3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[2-(p-ニトロベンジロキシカルボニルイミノ)ヘキサヒドロピリミジン-5-イル]オキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステル1.5gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.17 (3H, t, J=7.0Hz), 3.00-4.30 (1H, m), 4.40-4.70 (1H, m), 5.08 (2H, s), 6.81 (2H, d, J=8.3Hz), 7.03 (1H, s), 7.10-7.56 (5H, m), 7.81 (1H, d, J=9.3Hz), 7.94 (1H, s), 8.10 (2H, d, J=8.75Hz), 8.70-9.40 (2H, br)

d) c項で得た3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[2-(p-ニトロベンジロキシカルボニルイミノ)ヘキサヒドロピリミジン-5-イル]オキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステル1.5gをエタノール100mlに溶解し、塩化アンモニウム0.5g及び10%パラジウム炭素触媒0.5g(50%湿潤型)を加え、2時間常圧接触還元を行なった。触媒をろ去し、溶媒を留去後、残留物をクロロホルムとエタノールの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物1.0gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.21 (3H, t, J=7.0Hz), 3.00-3.90 (7H, m), 4.17 (2H, q, J=7.0Hz), 4.50-4.80 (1H, br), 6.87 (2H, d, J=8.75Hz), 7.01 (1H, s), 7.06-7.36 (5H), 7.44 (1H, dd, J=7.0 and 1.3Hz), 7.81 (1H, s), 8.07 (2H, s)

【0132】参考例96

3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[2-[(1-ピロリン-2-イル)アミノ]

エトキシ] フェニル] プロピオン酸 エチルエステル
塩酸塩

2-[4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ
エトキシ) フェニル]-3-(5-シアノベンゾ[b]
チエン-2-イル) プロピオン酸 エチルエステル1.
3gをエタノール50mlに溶解し攪拌した中へ、13
% (w/v) の塩酸を含有するエタノール25mlを加
え、50℃で30分攪拌した。溶媒を留去して得た残留
物をエタノール50mlに溶解し攪拌した中に、2-エ
トキシ-1-ピロリン782mgを加え、1.5時間加 10
熱還流した。冷後析出した結晶をろ取することにより標
題化合物1.1gを得た。

mp 212-215℃

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.14 (1.5H, t, J=7.0Hz), 1.16 (1.5H, t, J=7.0Hz), 2.16 (2H, t, J=7.5Hz), 2.87 (2H, t, 8.0Hz), 3.20-4.40 (9H), 6.87 (2H, d, J=8.3Hz), 7.13 (1H, s), 7.27 (2H, d, J=8.3Hz), 7.48 (1H, dd, J=8.3 and 1.3Hz), 7.92 (1H, d, J=8.3Hz), 8.04 (1H, s), 10.04 (1H, br), 10.40 (1H, br)

【0133】参考例97

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカル
ボニル-3-ピロリジニル] オキシ] フェニル]-3-
(5-シアノ-2-インドリル) プロピオン酸メチルエ
ステル

(5-シアノ-2-インドリル) メチルトリフェニルホ
スホニウム ブロミド5.0g及び2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリ
ジニル] オキシ] フェニル]-2-オキソ酢酸 メチル
エステル3.6gをテトラヒドロフラン50mlとメタ
ノール50mlの混液に溶解し、室温にて攪拌下1, 8
-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン1.
07gを加え2時間室温で攪拌した。溶媒を留去し、残
留物をジクロロメタンとアセトンの混合物を展開溶媒と
するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製
し、E体とZ体の混合物として2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリ
ジニル] オキシ] フェニル]-3-(5-シアノ-2-イン
ドリル) アクリル酸 メチルエステルを得た。これをテ
トラヒドロフラン50mlとメタノール50mlの混液
に溶解し、酸化パラジウム・1水和物・硫酸バリウム
5.0gを加え常圧接触還元に付した。触媒をろ去後溶
媒を留去し、残留物をジクロロメタンとアセトンの混合
物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィー
により精製し、粘性のある油状の標題化合物3.5g
を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (9H, s), 2.00-2.30 (3H, m), 2.95-4.20 (9H, m) 3.65 (3H, s), 4.75-5.00 (1H, m), 6.32 (1H, s), 6.83 (2H, d), 7.20-7.50 (4H, m), 7.82 (1H, s)

2.00-2.20 (2H, m), 2.95-4.22 (7H, m), 4.75-4.90 (1H, br), 6.23 (1H, d), 6.80 (2H, d), 7.18 (2H, d), 7.20-7.40 (2H, m), 7.80 (1H, s), 8.80 (1H, br)

参考例97と同様の方法により参考例98~106の化
合物を合成した。

【0134】参考例98

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカル
ボニル-3-ピロリジニル] オキシ] フェニル]-3-
(5-シアノ-1-エチル-2-インドリル) プロピオン
酸 メチルエステル

(粘性油状物)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (3H, t), 1.45 (9H, s), 3.05 (1H, dd), 3.62 (3H, s), 4.70-4.90 (1H, m), 6.30 (1H, s), 6.80 (2H, d), 7.30 (2H, d), 7.30-7.80 (2H, m), 7.80 (1H, s)

【0135】参考例99

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカル
ボニル-3-ピロリジニル] オキシ] フェニル]-3-
(1-iso-ブチル-5-シアノ-2-インドリル)
プロピオン酸 メチルエステル

(粘性油状物)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.9 (6H, t), 1.46 (9H, s), 2.00-2.30 (3H, m), 2.95-4.20 (9H, m) 3.65 (3H, s), 4.75-5.00 (1H, m), 6.32 (1H, s), 6.83 (2H, d), 7.20-7.50 (4H, m), 7.82 (1H, s)

【0136】参考例100

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカル
ボニル-3-ピロリジニル] オキシ] フェニル]-3-
(6-シアノ-2-インドリル) プロピオン酸メチルエ
ステル

(粘性油状物)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50 (9H, s), 2.00-2.25 (2H, br), 3.13 (1H, dd), 3.37-3.75 (3H, m), 3.97 (1H, dd), 4.70-4.90 (1H, br), 6.37 (1H, s), 6.80 (2H, d), 7.10-7.70 (5H, m), 9.25 (1H)

【0137】参考例101

2-[4-[(3R)-1-tert-ブトキシカル
ボニル-3-ピロリジニル] オキシ] フェニル]-3-
(6-シアノ-2-インドリル) プロピオン酸エチルエ
ステル

(粘性油状物)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12 (3H, t), 1.14 (9H, s), 2.00-2.30 (3H, m), 2.95-4.20 (9H, m) 3.65 (3H, s), 4.75-5.00 (1H, m), 6.32 (1H, s), 6.83 (2H, d), 7.20-7.50 (4H, m), 7.82 (1H, s)

1. 48 (9H, s), 2. 10 (2H, br), 3. 16-4. 00 (3H, m), 3. 55 (4H), 4. 10 (2H, q), 4. 85 (1H, br), 6. 32 (1H, s), 6. 80 (2H, d), 7. 10-7. 70 (5H, m)

【0138】参考例102

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(6-シアノ-1-メチル-2-インドリル)プロピオン酸 メチルエステル
(粘性油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1. 45 (9H, s), 2. 00-2. 25 (2H, br), 3. 13 (1H, dd), 3. 60 (3H, s), 3. 62 (3H, s), 3. 90-4. 10 (1H, dd), 4. 75-4. 90 (1H, br), 6. 30 (1H, s), 6. 80 (2H, d), 7. 10-7. 70 (5H, m), 9. 25 (1H)

【0139】参考例103

2-[4-[(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(6-シアノ-1-エチル-2-インドリル)プロピオン酸 メチルエステル
(粘性油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1. 34 (3H, t, J=7. 2Hz), 1. 47 (9H, s), 2. 00-2. 30 (2H, m), 2. 90-3. 30 (3H, m), 3. 40-3. 80 (4H, m), 3. 66 (3H, s), 4. 15 (2H, q, J=7. 2Hz), 4. 70-5. 00 (1H, br), 6. 30 (1H, s), 6. 84 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 27 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 26 (1H, d, J=7. 0Hz), 7. 54 (1H, d, J=7. 0Hz)

【0140】参考例104

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(6-シアノ-1-エチル-2-インドリル)プロピオン酸 メチルエステル
(粘性油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1. 32 (3H, t, J=7. 2Hz), 1. 48 (9H, s), 2. 00-2. 30 (2H, m), 2. 90-3. 30 (3H, m), 3. 40-3. 80 (4H, m), 3. 64 (3H, s), 4. 15 (2H, q, J=7. 2Hz), 4. 70-5. 00 (1H, br), 6. 30 (1H, s), 6. 84 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 26 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 26 (1H, d, J=7. 0Hz), 7. 54 (1H, d, J=7. 0Hz)

【0141】参考例105

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-[1-(2-クロロエチル)-6-シアノ-2-インドリル]プロピオン酸 メチルエステル
(粘性油状物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1. 47 (9H, s), 2. 00-2. 30 (2H, m), 3. 00-4. 20 (9H, m), 3. 66 (3H, s), 4. 20-4. 60 (2H, m), 4. 80-5. 00 (1H, m), 6. 37 (1H, s), 6. 84 (2H, d), 7. 20-7. 80 (5H, m)

【0142】参考例106

2-[4-[(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ビペリジニル]オキシ]フェニル]-3-(6-シアノ-1-エチル-2-インドリル)プロピオン酸 メチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1. 34 (3H, t), 1. 60-2. 00 (4H, m), 3. 10 (1H, dd), 3. 30-3. 40 (2H, m), 3. 57 (1H, dd), 3. 62-3. 75 (2H, m), 3. 90-4. 30 (3H, m), 4. 35 (1H, m), 6. 30 (1H, s), 6. 90 (2H, d), 7. 30 (3H, m), 7. 54 (1H, d), 7. 58 (1H, s)

【0143】参考例107

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-1-メチル-2-インドリル)プロピオン酸 メチルエステル

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-2-インドリル)プロピオン酸メチルエステル3. 0gをN, N-ジメチルホルムアミド30mlに溶解し氷冷下攪拌した中に、60%水素化ナトリウム270mgを加え10分攪拌した。ついでこの反応液にヨウ化メチル0. 4mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応液をトルエンと酢酸 エチルエステルの混合物で希釈し、塩化アンモニウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物を、ジクロロメタンとアセトンの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、粘稠な油状物の標題化合物2. 0gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1. 45 (9H, s), 2. 00-2. 22 (2H, m), 3. 05 (1H, dd), 3. 35-3. 80 (5H, m), 3. 63 (3H, s), 4. 00 (1H, dd), 4. 75-5. 00 (1H, br), 6. 25 (1H, d), 6. 85 (2H, d), 7. 20-7. 50 (2H, m), 7. 90 (1H, s)

【0144】参考例108

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(6-シアノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル)プロピオン酸 エチルエステル

(6-シアノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル)メチルトリフェニルホスホニウム p-トルエンスルホン酸塩 9.0gをテトラヒドロフラン150mlに懸濁し、60%水素化ナトリウム600mgをゆすり加えた。この反応液を20分間加熱還流した後室温まで冷却し、2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-2-オキソ酢酸 エチルエステル4.16gのテトラヒドロフラン10ml溶液を加えた。この反応液を10分間攪拌し、更に2時間加熱還流した。室温まで冷却し、反応物を酢酸 エチルエステルに溶解し、水、ついで飽和食塩水にて洗浄して有機層を乾燥した。溶媒を留去して得られた残留物をn-ヘキサンと酢酸 エチルエステルの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油状の2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(6-シアノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アクリル酸 エチルエステルをE体とZ体の混合物として3.90gを得た。このE体とZ体の混合物2.58gをエタノール40mlに溶解し、酸化パラジウム・1水和物・硫酸バリウム650mgを加えて5時間常圧接触還元付した。触媒をろ去し、溶媒を留去して得られる残留物を、n-ヘキサンと酢酸 エチルエステルを溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色油状物の標題化合物1.69gを得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20 (3H, t, J=7.0Hz), 1.45 (9H, s), 1.50-3.90 (16H, m), 4.10 (2H, q), 4.82 (1H, m), 6.81 (2H, q, J=9.0Hz), 7.00-7.40 (5H, m)

【0145】参考例109

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-2-ベンズイミダゾリル)プロピオン酸 エチルエステル

a) 3,4-ジアミノベンズニトリル3.42g及びエチル クロロアセトイミデート 塩酸塩4.06gをエタノール100mlに溶解し、3時間加熱還流した。冷後溶媒を留去し、残留物を酢酸 エチルエステルに溶解して水洗し、乾燥した。溶媒を留去して析出する結晶をろ取、2-クロロメチル-5-ベンズイミダゾールカルボニトリル2.7gを得た。

mp 144-146°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.83 (2H, s),

7.48 (1H, d, J=7.1Hz), 7.57 (1H, d, J=7.1Hz), 7.95 (1H, s)

b) a項で得た2-クロロメチル-5-ベンズイミダゾールカルボニトリル1.0g及びトリフェニルホスフィン2.19gを30ml 1,2-ジクロロエタンに溶解し、140°Cで1時間加熱した。冷後溶媒を留去し、得られた残留物と2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-2-オキソ酢酸 エチルエステル2.03gをテトラヒドロフラン20mlとエタノール20mlの混合物に溶解し攪拌した中に、室温で1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン1.1gを加え72時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残留物をクロロホルムとエタノールの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、油状の2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-2-ベンズイミダゾリル)アクリル酸

エチルエステルをE体とZ体の混合物として1.5g得た。このE体とZ体の混合物をテトラヒドロフラン50mlとエタノール50mlの混合物に溶解し、酸化パラジウム・1水和物・硫酸バリウム1.5gを加え、常圧接触還元付した。触媒をろ去後、溶媒を留去し、得られた残留物を、クロロホルムとエタノールの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、粘性油状の標題化合物320mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.14 (3H, t, J=7.0Hz), 1.48 (9H, s), 1.90-2.30 (2H, br), 3.05-3.90 (6H, m), 4.12 (2H, q, J=7.0Hz), 4.00-4.30 (1H), 4.70-4.95 (1H, br), 6.79 (2H, d, J=8.8Hz), 7.19 (2H, d, J=8.8Hz), 7.35-8.10 (3H, m)

FD MS (m/z): 504 (M⁺), 505 (M⁺+1)

【0146】参考例110

(+)-2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(6-シアノ-2-インドリル)プロピオン酸 ((2S)-1-p-トルエンスルホニル-2-ピロリジニル)メチルエステル及び(-)-2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(6-シアノ-2-インドリル)プロピオン酸 ((2S)-1-p-トルエンスルホニル-2-ピロリジニル)メチルエステル

a) 2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(6-シアノ-2-インドリル)プロピオン酸 メ

チルエステル22gのメタノール100ml溶液に水酸化ナトリウム3gを水10mlにとかした溶液を加え24時間室温で攪拌した。溶媒を留去後クエン酸にてpH4~5とし、酢酸エチルエステルで抽出した。乾燥後溶媒を留去して2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(6-シアノ-2-インドリル)プロピオン酸20gを得た。

IR (KBr): 3352, 2218, 1710, 1677 cm⁻¹

b) a項で得た2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(6-シアノ-2-インドリル)プロピオン酸20g、(2S)-1-p-トルエンシルホニル-2-ピロリジニル)メタノール11.9gをジオキサン300mlに溶解し、氷冷攪拌下触媒量の4-ジメチルアミノピリジンと1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド9gを加え24時間室温で攪拌した。析出物をろ去後、溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製し、クロロホルムとアセトンの混合物で溶出することにより(+) - 2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(6-シアノ-2-インドリル)プロピオン酸((2S)-1-p-トルエンシルホニル-2-ピロリジニル)メチルエステル10.5gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.00-1.80 (4H, m), 1.46 (9H, s), 2.00-2.30 (2H, m), 2.43 (3H, s), 3.00-4.40 (12H, m), 4.75-5.00 (1H, m), 6.30 (1H, s), 6.82 (2H, d), 7.10-7.90 (9H, m), 9.00 (1H, s)

更に同じ溶媒で溶出することにより、(-) - 2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(6-シアノ-2-インドリル)プロピオン酸((2S)-1-p-トルエンシルホニル-2-ピロリジニル)メチルエステル9.5gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10-2.00 (4H, m), 1.44 (9H, s), 2.00-2.25 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.95-4.10 (10H, m), 4.20 (2H, d), 4.70-4.90 (1H, m), 6.25 (1H, s), 6.80 (2H, d), 7.10-7.80 (9H, m), 9.20 (1H, s)

【0147】参考例111

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(6-シアノ-1-エトキシカルボニルメチル-2-イ

ンドリル)プロピオン酸メチルエステル

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(6-シアノ-2-インドリル)プロピオン酸メチルエステル3.0gをN,N-ジメチルホルムアミド30mlに溶解し、氷冷攪拌下60%水素化ナトリウム280mgを加え20分間同温で攪拌した。この反応液にプロモ酢酸エチルエステル0.7mlを加え、1時間攪拌した。反応液に希塩酸を加えトルエンと酢酸エチルエステルの混合物で抽出し、水洗後乾燥した。溶媒留去後、得られた残留物をジクロロメタンとアセトンの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、粘稠な油状の標題化合物3.2gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (3H, t), 1.46 (9H, s), 3.02 (1H, dd), 3.30-3.70 (5H, m), 3.66 (3H, s), 4.00 (1H, dd), 4.20 (2H, q), 4.80 (2H, s), 4.78-4.90 (1H, m), 6.40 (1H, s), 6.90 (2H, d), 7.20-7.70 (5H, m)

【0148】参考例112

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(6-シアノ-2-インドリル)プロパノール
2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(6-シアノ-2-インドリル)プロピオン酸メチルエステルを2.7gテトラヒドロフラン30mlに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム660mgを加えた。この溶液を氷冷攪拌し、メタノール12mlを滴下して室温で3時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出し、乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をジクロロメタンとメタノールの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、油状の標題化合物2.2gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.48 (9H, s), 1.95-2.25 (2H, m), 2.48 (1H, t), 3.00-3.22 (2H, m), 3.40-3.69 (6H, m), 3.70-3.90 (1H, m), 4.70-4.90 (1H, m), 6.21 (1H, s), 6.80 (2H, d), 7.00-7.65 (5H, m), 9.20 (1H, s)

【0149】参考例113

2-[2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-ヒドロキシプロピル]-6-シアノ-1-インドール酢酸エチルエステル

2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-

10

20

30

40

50

(6-シアノ-2-インドリル) プロパノール2.0gをジメチルホルムアミド30mlに溶解し、氷冷攪拌下60%水素化ナトリウム280mgを加え20分間同温で攪拌した。この反応液にブromo酢酸エチルエステル0.5mlを加え、1時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えトルエンと酢酸エチルエステルの混合物で抽出し、水洗後乾燥した。溶媒を留去後、得られた残留物をジクロロメタンとアセトンの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、粘稠な油状の標題化合物1.5gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t), 1.45 (9H, s), 1.90-2.20 (2H, s), 4.20 (2H, q), 4.50-4.90 (3H), 6.20 (1H, s), 6.78 (2H, d)

【0150】参考例114

2-[2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]エチル]-6-インドールカルボニトリル

a) p-ヒドロキシベンズアルデヒド1.31g、(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシピロリジン1.87g及びトリフェニルホスフィン2.88gをテトラヒドロフラン40mlに溶解し、室温攪拌下アゾジカルボン酸ジエチルエステル1.91gを加え45分間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残留物をベンゼンと酢酸エチルエステルの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、油状の4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]ベンズアルデヒド2.9gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.00-2.40 (2H, m), 3.30-3.80 (4H, m), 4.90-5.10 (1H, m), 6.98 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.84 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 9.89 (1H, s)

b) a項で得た4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]ベンズアルデヒド0.93gと(6-シアノ-2-インドリル)メチルトリフェニルホスホニウムブロミド1.6gをメタノール20mlとテトラヒドロフラン20mlの混合液に溶解し、氷冷攪拌下1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン490mgを加え3時間室温で攪拌した。溶媒を留去し、得られた残留物をクロロホルムとメタノールの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、E体とZ体の混合物として2-[2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]ビニル]-6-インドールカルボニトリル700mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 1.90-2.23 (2H, m), 3.30-3.70

(4H, m), 4.75-4.95 (1H, m), 8.65 (1H, br)

c) b項で得た2-[2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]ビニル]-6-インドールカルボニトリル700mgをメタノール20mlとテトラヒドロフラン40mlの混合物に溶解し、酸化パラジウム・1水和物・硫酸バリウム70mgを加え、3時間常圧接触還元し付した。触媒をろ去し、溶媒を留去して得られる残留物をクロロホルムとメタノールの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、粘稠な油状物の標題化合物650mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 1.95-2.20 (H, m), 4.70-4.90 (1H, m), 6.30 (1H, s), 6.75 (2H, d), 7.10 (2H, d), 7.10-7.65 (3H, m), 9.46 (1H, br)

【0151】参考例115

2-[2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]エチル]-6-シアノ-1-インドール酢酸エチルエステル

2-[2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]エチル]-6-インドールカルボニトリル2.4gをN,N-ジメチルホルムアミド50mlに溶解し、氷冷攪拌下60%水素化ナトリウム300mgを加え室温に昇温して20分間攪拌した。氷冷攪拌下、ブromo酢酸エチルエステル0.76mlを加え、1時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加え、トルエンと酢酸エチルエステルの混合物で抽出し、有機層を水洗後乾燥した。溶媒を留去して得られた残留物を、ジクロロメタンとアセトンの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、粘稠な油状物の標題化合物2.3gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.2 (3H, t), 2.00-2.20 (2H, m), 2.95 (4H, s), 3.30-3.60 (4H, m), 4.18 (2H, q), 4.70 (2H, s), 6.36 (1H, s), 6.75 (2H, d), 7.00-7.60 (5H, m)

【0152】参考例116

2-[4-[4-[((1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピロリジニル)オキシ]フェニル]メチル]-5-ベンゾフランカルボニトリル

a) ジエチレングリコール30mlに水酸化カリウム5.07gを加え室温にて攪拌した中に80%ヒドラジン・2水和物5.5g及び5-ブromo-2-(4-メトキシベンゾイル)ベンゾフラン5.0gを加え加熱還流した。冷後反応液をpH4~5としてベンゼンにて抽出、

10

20

30

40

50

乾燥後溶媒を留去した。得られた残留物をn-ヘキサンとi s o-プロパノールの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、5-ブロモ-2-(4-メトキシベンジル)ベンゾフラン3.95 gを褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.80 (3H, s), 4.02 (2H, s), 6.23 (1H, s), 6.90 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.20-7.40 (4H, m), 7.57 (1H, m)

b) a項で得た5-ブロモ-2-(4-メトキシベンジル)ベンゾフラン3.95 g及びシアン化第一銅1.67 gをN-メチル-2-ピロリドン20 mlに懸濁し、窒素気流下200~220℃で加熱した。冷後、反応物をクロロホルムに溶解し、不溶物をろ去した。有機層を水洗後乾燥して濃縮乾固し、残渣をn-ヘキサンとi s o-プロピルエーテルの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2-(4-メトキシベンジル)-5-ベンゾフランカルボニトリル3.10 gを得た。

mp 78-80℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.80 (3H, s), 4.10 (2H, s), 6.39 (1H, s), 6.90 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.22 (2H, d), 7.46 (2H), 7.78 (1H, s)

c) b項で得た2-(4-メトキシベンジル)-5-ベンゾフランカルボニトリル3.0 gをジクロロメタン30 mlに溶解し、-50℃に冷却し攪拌した中に三臭化ホウ素2.23 mlのジクロロメタン20 ml溶液を滴下した。ゆっくり昇温し、室温で1時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、希塩酸で洗浄後乾燥した。溶媒を留去し、析出する結晶をろ取して黄色プリズム晶の2-(4-ヒドロキシベンジル)-5-ベンゾフランカルボニトリル2.48 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.02 (2H, s), 6.45 (1H, s), 6.77 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.10 (2H, d), 7.48 (2H), 7.81 (1H, s)

d) c項で得た2-(4-ヒドロキシベンジル)-5-ベンゾフランカルボニトリル1.50 g、トリフェニルホスフィン2.37 g及び1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン1.21 gをテトラヒドロフラン50 mlに溶解し、室温にて攪拌下アゾジカルボン酸 ジエチルエステル1.57 gを加えて40時間攪拌した。溶媒留去後得られた残留物をn-ヘキサンと酢酸エチルエステルの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色針状晶の標題化合物1.30 gを得た。

mp 144-146℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.60-2.00 (4H, m), 3.20-3.90

(4H, m), 4.05 (2H, s), 4.44 (1H, m), 6.41 (1H, s), 6.87 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.20 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.47 (2H), 7.79 (1H, s)

【0153】参考例117

3-[3-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジン]オキシ]フェニル]プロピル]-5-ベンゾフランカルボニトリル

a) (5-シアノ-3-ベンゾフラン)メチルトリフェニルホスホニウム クロリド2.14 gと4-メトキシフェニルアセトアルデヒド0.7 gをテトラヒドロフラン100 mlとエタノール100 mlの混合物に溶解し、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン0.71 gを加えて24時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残留物をトルエンを溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、E体とZ体の混合物として3-[3-(4-メトキシフェニル)アリル]-5-ベンゾフランカルボニトリル0.86 gを黄色油状物として得た。得られたE体とZ体の混合物をエタノール100 mlに溶解し、5%パラジウム炭素触媒370 mgを加えて常圧接触還元付した。触媒をろ去し、溶媒を留去して3-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-5-ベンゾフランカルボニトリル0.6 gを得た。ここに得られたメトキシ体をジクロロメタン20 mlに溶解し、攪拌下-40℃で三臭化ホウ素0.4 mlのジクロロメタン10 ml溶液を滴下した。室温まで昇温し、2時間攪拌し、反応液を冷希塩酸水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥し、溶媒を留去して得られた残留物をトルエンを溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、3-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-5-ベンゾフランカルボニトリル280 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.0 (2H, m), 2.64 (4H, m), 6.80 (2H, d), 7.16 (2H, d), 7.52 (3H, m), 7.79 (1H)

b) a項で得た3-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-5-ベンゾフランカルボニトリル280 mg、(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシピロリジン280 mg及びトリフェニルホスフィン400 mgをテトラヒドロフラン20 mlに溶解し、室温攪拌下にアゾジカルボン酸 ジエチルエステル265 mgを加え、室温で24時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残留物をn-ヘキサンと酢酸エチルエステルの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油状物の標題化合物400 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.05 (4H, m), 2.66 (4H, m), 3.60 (4H, br), 4.85 (1H, br), 6.85

(2H, d), 7.05 (2H, d), 7.53 (3H, m), 7.83 (1H)

【0154】参考例118

4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]-3-メトキシベンズアルデヒド

バニリン3.04g、(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシピロリジン3.74g及びトリフェニルホスフィン5.24gをテトラヒドロフラン50mlに溶解し、アゾジカルボン酸 ジエチルエステル4.00gを加え室温で18時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣を、エタノールとクロロホルムの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して標題化合物5.0gを油状物として得た。

¹H-NMR (CDC1₃) δ: 1.47 (9H, s), 2.00-2.40 (2H, m), 3.50-3.80 (4H, m), 3.90 (3H, s), 5.02 (1H, br), 6.80-7.60 (3H, m), 9.86 (1H, s)

参考例118と同様にして参考例119の化合物を合成した。

【0155】参考例119

4-[4-(N-アセチル)アミノメチルシクロヘキシル]メトキシ]ベンズアルデヒド

¹H-NMR (CDC1₃) δ: 0.80-2.10 (10H, m), 3.13 (2H, dd, J=6.1 and 6.1 Hz), 3.84 (2H, d, J=6.1 Hz), 5.56 (1H, br), 6.97 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.82 (2H, d, J=8.7 Hz), 9.88 (1H, s)

【0156】参考例120

3-アセチルオキシ-4-[((3S)-1-アセチル-3-ピロリジニル)オキシ]ベンズアルデヒド

a) 4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]-3-メトキシベンズアルデヒド5.5gをジクロロメタン20mlに溶解し、蟻酸30mlを加え、室温で1時間、50℃で1時間攪拌した。溶媒及び蟻酸を減圧下に留去した。得られた残渣をテトラヒドロフラン100mlに溶解し、アセチルクロリド2.68gを加え、氷冷攪拌下トリエチルアミン8.63gを滴下した。溶媒を留去し、得られた残留物をクロロホルムに溶解し水洗した。有機層を乾燥後溶媒を留去、得られた残留物をトルエンを溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[((3S)-1-アセチル-3-ピロリジニル)オキシ]-3-メトキシベンズアルデヒド4.3gを油状物として得た。

¹H-NMR (CDC1₃) δ: 2.04 (5H, m), 3.50-4.00 (4H, m), 3.90 (3H, s), 5.10 (1H, br), 6.80-7.60 (3H, m), 9.86 (1H, s)

b) a項で得た4-[((3S)-1-アセチル-3-ピロリジニル)オキシ]-3-メトキシベンズアルデヒド4.3gをジクロロメタン40mlに溶解し、-70℃に冷却攪拌下三臭化ホウ素12.6gを滴下した。反応液を0℃まで昇温し、反応液を氷水に注加してクロロホルムで抽出した。有機層を乾燥濃縮して、得られた残留物をクロロホルム-n-ヘキサンにより結晶化して4-[((3S)-1-アセチル-3-ピロリジニル)オキシ]-3-ヒドロキシベンズアルデヒド2.0gを得た。これ以上精製せず、次の反応に用いた。

¹H-NMR (CDC1₃; DMSO-d₆ = 9:1) δ: 2.00-2.50 (5H, m), 3.50-4.00 (4H, m), 5.32 (1H, br), 6.96 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.22-7.58 (2H, m), 9.81 (1H, s)

c) b項で得た4-[((3S)-1-アセチル-3-ピロリジニル)オキシ]-3-ヒドロキシベンズアルデヒド1.1gをピリジン5mlに懸濁し、無水酢酸0.86gを加えて室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下に乾固し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製しエタノールとクロロホルムの混合物で溶出して、油状物の標題化合物1.30gを得た。

¹H-NMR (CDC1₃) δ: 2.06 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.00-2.40 (2H, m), 3.40-3.90 (4H, m), 5.60 (1H, br), 6.90-7.90 (3H, m), 9.90 (1H, s)

【0157】参考例121

4-[1-トリチル-4-イミダゾリル]メトキシ]ベンズアルデヒド

p-ヒドロキシベンズアルデヒド1.22g及び4-クロロメチル-1-トリチルイミダゾール4.08gをN,N-ジメチルホルムアミド40mlに溶解し、無水炭酸カリウム1.66gを加え、室温で40時間攪拌した。反応液を水とベンゼンで分配し、有機層を乾燥後濃縮乾固した。得られた残留物を、クロロホルムを溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、n-ヘキサンとベンゼンの混合物より結晶化して標題化合物2.3gを得た。

mp 181-182℃

¹H-NMR (CDC1₃) δ: 5.09 (2H, s), 6.90 (1H, d, J=1.1 Hz), 7.00-7.40 (17H, m), 7.47 (1H, d, J=1.1 Hz), 7.81 (2H, d, J=8.8 Hz), 9.88 (1H, s)

【0158】参考例122

2-[2-[4-[((3S)-1-アセチル-3-ピロリジニル)オキシ]-3-ヒドロキシフェニル]エチ

ル]-5-ベンゾフランカルボニトリル

a) 3-アセチルオキシ-4-[(3S)-1-アセチル-3-ピロリジニル]オキシ]ベンズアルデヒド

1.3 g及び(5-シアノ-2-ベンゾフラン)メチルトリフェニルホスホニウムクロリド2.22 gをテトラヒドロフラン10 mlとエタノール10 mlの混合物に溶解し、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン0.943 gを加え、2時間室温で攪拌した。さらに、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン1.88 g及び水3 mlを加え2時間攪拌した。反応液を10%クエン酸水溶液でpH4~5とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物をクロロホルムにて抽出し乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣を、クロロホルムとエタノールの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、E体とZ体の混合物として、2-[2-[4-[(3S)-1-アセチル-3-ピロリジニル]オキシ]-3-ヒドロキシフェニル]ビニル]-5-ベンゾフランカルボニトリル1.8 gを粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.00-2.50 (5 H, m), 3.40-4.00 (4 H, m), 5.00 (1 H, br), 6.30-7.90 (9 H, m)

b) 上記2-[2-[4-[(3S)-1-アセチル-3-ピロリジニル]オキシ]-3-ヒドロキシフェニル]ビニル]-5-ベンゾフランカルボニトリル1.8 gをテトラヒドロフラン300 mlとエタノール300 mlの混液に溶解し、酸化パラジウム・1水和物・硫酸バリウム340 mgを加え、5時間常圧接触還元に付した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮、析出する結晶をろ取して無色の標題化合物1.6 gを得た。

mp 191-193°C

IR (KBr): 2224, 1644, 1512 cm⁻¹

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.09 (3 H, s), 2.00-2.50 (2 H, m), 3.04 (4 H, s), 3.50-3.90 (4 H, m), 4.96 (1 H, br), 6.40 (1 H, s), 6.50-6.90 (3 H, m), 7.50 (2 H, s), 7.80 (1 H, s)

参考例122と同様の方法により参考例123~124の化合物を合成した。

【0159】参考例123

2-[2-[4-[4-(N-アセチル)アミノメチルシクロヘキシル]メトキシ]フェニル]エチル]-5-ベンゾフランカルボニトリル

mp 159-161°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 0.80-2.10 (10 H, m), 1.99 (3 H, s), 3.04 (4 H, s), 3.19 (2 H, dd, J=6.1 and 6.1 Hz), 3.63 (2 H, d, J=6.1 Hz), 5.50 (1 H, br), 6.40 (1 H,

s), 6.79 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.08 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.49 (2 H), 7.79 (1 H)

【0160】参考例124

2-[2-[4-[(1-トリチル-4-イミダゾリル)メトキシ]フェニル]エチル]-5-ベンゾフランカルボニトリル

mp 165-167°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 3.03 (4 H, s), 4.97 (2 H, s), 6.38 (1 H, s), 6.90-7.70 (22 H, m), 7.78 (1 H, s)

【0161】参考例125

2-[2-[4-[(1-イミダゾリル)メチル]フェニル]エチル]-5-ベンゾフランカルボニトリル

a) 4-ヒドロキシメチルベンズアルデヒド911 mg、及び(5-シアノ-2-ベンゾフラン)メチルトリフェニルホスホニウムクロリド2.0 gをテトラヒドロフラン10 mlとエタノール10 mlの混合物に溶解し、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン845 mgを加えて室温で1時間攪拌した。溶媒を留去して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、E体とZ体の混合物として2-[2-(4-ヒドロキシメチルフェニル)ビニル]-5-ベンゾフランカルボニトリル2.3 gを得た。ここに得たE体とZ体の混合物2.3 gをテトラヒドロフラン10 mlとエタノール10 mlの混合物に溶解し、酸化パラジウム・1水和物・硫酸バリウム800 mgを加えて7時間常圧接触還元に付した。触媒をろ去し、溶媒を留去後クロロホルムを溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、結晶の2-[2-(4-ヒドロキシメチルフェニル)エチル]-5-ベンゾフランカルボニトリル835 mgを得た。

mp 123-124°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.60 (1 H, s), 3.10 (4 H, s), 4.67 (2 H, s), 6.41 (1 H, s), 7.20 (2 H, d, J=8.2 Hz), 7.34 (2 H, d, J=8.2 Hz), 7.52 (2 H, s), 7.82 (1 H, s)

b) a項で得た2-[2-(4-ヒドロキシメチルフェニル)エチル]-5-ベンゾフランカルボニトリル835 mgを塩化チオニル15 mlに溶解し、室温で1時間攪拌した。塩化チオニルを留去し得られた残留物、N-アセチルイミダゾール550 mg及びヨウ化ナトリウム600 mgをアセトニトリル30 mlに溶解し、3時間加熱還流した。溶媒を留去し、得られた残留物をクロロホルムを溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、褐色晶の標題化合物800 mgを得た。

mp 72-73°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 3.08 (4 H, s),

5.09 (2H, s), 6.40 (1H, s), 6.89 (1H, s), 7.00-7.18 (5H, m), 7.49 (2H, s), 7.56 (1H, s), 7.79 (1H, s)

【0162】参考例126

4-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)エチル]安息香酸

a) 4-ホルミルベンゼンカルボン酸 メチルエステル 5.17 g 及び (5-シアノ-2-ベンゾフラニル) メチルトリフェニルホスホニウム クロリド 13.97 g をテトラヒドロフラン 50 ml とメタノール 50 ml の混合物に溶解し、氷冷攪拌下 1, 8-ジアザピシクロ [5.4.0]-7-ウンデセン 5.02 g を加え、2 時間室温で攪拌した。析出した結晶をろ取することにより、E 体と Z 体の混合物として 4-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)ビニル]安息香酸 メチルエステルを得た。この結晶をテトラヒドロフラン 300 ml とエタノール 100 ml の混液に溶解し、酸化パラジウム・1 水和物・硫酸バリウム 2.0 g を加え、2 時間常圧接触還元付した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮、得られた残留物をベンゼンを溶媒溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製してブリズム晶の 4-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)エチル]安息香酸 メチルエステル 8.1 g を得た。

mp 114-115°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.13 (4H, s), 3.90 (3H, s), 6.31 (1H, s), 7.26 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.50 (2H, s), 7.80 (1H, s), 7.98 (2H, d, J=8.5 Hz)

b) a 項で得た 4-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)エチル]安息香酸 メチルエステル 1.5 g をテトラヒドロフラン 20 ml とエタノール 20 ml の混合物に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 11 ml を加え室温で 14 時間攪拌した。反応液を濃塩酸で pH2 とし、析出する結晶をろ取、水洗、乾燥して標題化合物 1.41 g を得た。

mp 234-235°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.13 (4H, s), 6.70 (1H, s), 7.44 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.69 (2H, s), 7.88 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.06 (1H, s)

【0163】参考例127

2-[2-[4-[(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル]フェニル]エチル]-5-ベンゾフランカルボニトリル

4-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)エチル]安息香酸 1.35 g を塩化チオニル 15 ml 中で 2 時間加熱還流した。塩化チオニルを留去し、得られた残留物をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、氷冷下攪

拌している 1-メチルピペラジン 1.0 g のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液中へ滴下した。室温で 1 時間攪拌後溶媒を留去し、得られた残留物をクロロホルムに溶解して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をクロロホルムとエタノールの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、結晶の標題化合物 1.35 g を得た。

mp 115-116°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.34 (3H, s), 2.43 (4H, br), 3.11 (4H, s), 3.64 (4H, br), 6.42 (1H, s), 7.26 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.40 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.50 (2H, s), 7.80 (1H, s)

【0164】参考例128

2-[2-[4-[(2-ピラジニル)アミノ]カルボニル]フェニル]エチル]-5-ベンゾフランカルボニトリル

a) 4-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)エチル]安息香酸 1 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 578 mg をジクロロメタン 100 ml に溶解し室温で、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド 780 mg を加えて 3 時間室温で攪拌した。溶媒を留去し、得られた残留物をクロロホルムとエタノールの混合物を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ベンゼンと n-ヘキサンとの混合物より結晶化することにより粉末の 2-[2-[4-[(1-ベンゾトリアゾリル)オキシ]カルボニル]フェニル]エチル]-5-ベンゾフランカルボニトリル 1.1 g を得た。

mp 171-172°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.14 (4H, s), 6.48 (1H, s), 7.30-8.30 (11H, m)

MS (m/z): 409 (M⁺+1)

b) a 項で得た 2-[2-[4-[(1-ベンゾトリアゾリル)オキシ]カルボニル]フェニル]エチル]-5-ベンゾフランカルボニトリル 100 mg、及びアミノピラジン 23.3 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 2 ml に溶解し 60% 水素化ナトリウム 13.0 mg を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸 エチルエステルで希釈し、水洗後乾燥した。溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、粉末の標題化合物 55 mg を得た。

mp 183-185°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.17 (4H, s), 6.42 (1H, s), 7.34 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.59 (2H, s), 7.81 (1H, s), 7.90 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.26 (1H, dd, J=3.0 and 1.6 Hz),

8.40 (1H, d, J=3.0 Hz), 8.65 (1H, br), 9.74 (1H, d, J=1.6 Hz)

【0165】参考例129

[5-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]-2-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)エチル]フェニル]オキシ酢酸 エチルエステル

a) 2,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド1.38g、(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシピロリジン1.87gおよびトリフェニルホスフィン2.88gをテトラヒドロフラン40mlに溶解し、アゾジカルボン酸 ジエチルエステル1.91gを室温で加え1時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粘性のある油状物として4-[[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]-2-ヒドロキシベンズアルデヒド1.2gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 2.00-2.36 (2H, m), 3.30-3.75 (4H, m), 4.94 (1H, quint), 6.38 (1H, d, J=2.1 Hz), 6.52 (1H, dd, J=8.0 and 2.1 Hz), 7.44 (1H, d, J=8.0 Hz), 9.72 (1H, s), 11.45 (1H, s)

b) a項で得た4-[[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]-2-ヒドロキシベンズアルデヒド1.27gおよびブロム酢酸 エチルエステル0.884gをアセトン100mlに溶解し、無水炭酸カリウム1.12gを加え1.5時間加熱還流した。冷後不溶物をろ去し、溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粘性のある油状物として[2-ホルミル-5-[[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]オキシ酢酸 エチルエステル1.44gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.47 (9H, s), 2.00-2.28 (2H, m), 3.36-3.70 (4H, m), 4.28 (2H, q), 4.71 (2H, s), 4.94 (1H, quint), 6.31 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.53 (1H, dd, J=8.8 and 2.2 Hz), 7.84 (1H, s), 10.39 (1H, s)

c) b項で得た[2-ホルミル-5-[[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]オキシ酢酸 エチルエステル1.44gおよび(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)メチルトリフェニルホスホニウムクロリド1.71gをテトラヒドロフラン10mlとメタノール10mlの混液に溶解し、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウ

ンデセン0.664gを加え、1時間攪拌した。溶媒を留去し、ベンゼンと酢酸 エチルエステルの混合物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、E体およびZ体の混合物としてオレフィン体1.8gを得た。このオレフィン体1.8gをテトラヒドロフラン40mlとエタノール40mlの混液に溶解し、酸化パラジウム・硫酸バリウム・1水和物0.22gを加え常圧接触還元した。触媒をろ去し、残留物をベンゼンと酢酸 エチルエステルを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し標題化合物1.6gを粘性のある油状物として得た。(反応中エステル交換した。)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (9H, s), 1.96-2.08 (2H, m), 3.08 (4H, s), 3.36-3.68 (4H, m), 3.80 (3H, m), 4.62 (2H, s), 4.80 (1H, br), 6.30 (1H, s), 6.36 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.43 (1H, s), 7.02 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.46 (2H, s), 7.77 (1H, s)

【0166】実施例1

3-(5-アミノ-2-ベンゾフラニル)-2-[4-[[((3S)-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩 2-[4-[[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸 エチルエステル1.96gをエタノール150mlに溶解し、この中へ氷冷攪拌下塩化水素を吹き込み飽和して、18時間放置した。減圧下に濃縮乾固し、得られた残留物をアンモニア15% (w/v)を含有するエタノール溶液300mlに溶解し18時間放置した。溶媒留去後、残留物をハイポラスポリマー型合成吸着剤(スチレン-ジビニルベンゼン重合体:ダイサイオン HP-20)のカラムクロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出、ついでオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相系高速液体クロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し目的物のフラクションに希塩酸を加えて濃縮乾固することにより固体の標題化合物610mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.08 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.90-2.30 (2H, m), 3.00-3.80 (6H, m), 3.80-4.30 (3H, m), 5.08 (1H, br), 6.73 (1H, s), 6.93 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.73 (2H, s), 8.08 (1H, s), 9.25 (2H, br), 9.40 (2H, br), 9.50-10.00 (2H, br)

実施例1と同様の方法に従い、実施例2~19の化合物

を合成した。

【0167】実施例2

3-(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル)-2-[4-((2S, 4S)-2-カルバモイル-4-ピロリジニル) オキシ] フェニル] プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.10 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.70-3.20 (2H, m), 3.00-4.50 (8H, m), 5.00-5.30 (1H, br), 6.71 (1H, s), 6.87 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.30 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.72 (2H, s), 8.10 (1H, s), 9.00-10.00 (6H)

【0168】実施例3

3-(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル)-2-[4-((2S, 4S)-2-ジメチルカルバモイル-4-ピロリジニル) オキシ] フェニル] プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.11 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.70-3.30 (2H, m), 2.91 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.00-4.20 (7H, m), 4.70 (1H, br), 5.10 (1H, br), 6.69 (1H, s), 6.86 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.29 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.69 (2H, s), 8.07 (1H, s), 8.80 (1H, br), 9.10 (2H, br), 9.34 (2H, br), 10.08 (1H, br)

【0169】実施例4

2-(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル)-3-(4-[(3S)-3-ピロリジニル] オキシ] フェニル) プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.08 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.80-2.30 (2H, br), 2.70-3.70 (6H, m), 4.08 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.35 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 5.08 (1H, br), 6.84 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.96 (1H, s), 7.17 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.79 (2H, s), 8.12 (1H, s), 9.33 (2H, br), 9.51 (2H, br), 9.80 (2H, br)

【0170】実施例5

3-(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル)-3-[4-((3S)-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.17 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.0-2.2 (2H, m), 3.0-3.8 (6H, m), 4.07 (2H, q), 4.5-4.7 (1H, m), 5.13 (1H, m), 6.94 (1H, s), 6.94 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.32 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.73 (2H, s), 8.13 (1H, s), 9.21 (2H, br), 9.40 (2H, br), 9.4-10.0 (2H, br)

【0171】実施例6

3-(6-アミジノ-2-ベンゾフラニル)-2-[4-((3S)-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.10 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.90-2.40 (2H, m), 3.00-3.70 (6H, m), 5.00-5.28 (1H, br), 6.71 (1H, s), 6.93 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.31 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.72 (2H, s), 8.20 (1H, s), 9.23 (2H, br), 9.44 (2H, br), 9.40-10.20 (2H, br)

【0172】実施例7

3-(5-アミジノ-3-ベンゾフラニル)-2-[4-((3S)-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.06 (3H, t), 2.10 (2H, br), 3.0-3.7 (7H), 4.05 (2H, q), 5.09 (1H, br), 6.95 (2H, d), 7.28 (2H, d), 7.77 (3H), 8.21 (1H, s), 9.2-9.8 (6H)

【0173】実施例8

2-[2-(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル) エチル]-5-[(3S)-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸 エチルエステル 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.00-2.35 (2H, m), 2.90-3.60 (8H, m), 4.18 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.20 (1H, br), 6.75 (1H, s), 7.20 (1H, dd, $J=7.9$ and 2.8Hz), 7.39 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.74 (2H, s), 8.09 (1H, s), 9.23 (2H, br), 9.40 (2H, br), 9.50-10.20 (2H, br)

【0174】実施例9

2-[2-(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル) エ

10

20

30

40

50

チル]-5-[((3S)-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] 酢酸 エチルエステル 二塩酸塩
固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.18 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.0-2.30 (2H, m), 3.02 (4H, s), 3.00-4.00 (6H, m), 4.90 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.12 (1H, br), 6.80-7.00 (3H, m), 7.24 (1H, d, J=8.64 Hz), 7.76 (2H, s), 8.12 (1H, s), 9.29 (2H, br), 9.45 (2H, br), 9.40-10.10 (2H, br)

【0175】実施例10

5-アミノ-2-[2-[4-[((3S)-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] エチル]-3-ベンゾフランカルボン酸 エチルエステル 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.36 (3H, t), 2.08 (2H, m), 4.30 (2H), 5.00 (1H, br), 6.90 (2H, d), 7.10 (2H, d), 7.83 (2H), 8.34 (1H, s), 9.27 (2H, br), 9.51 (4H, br)

【0176】実施例11

3-(5-アミノベンゾ [b] チエン-2-イル)-2-[4-[((3S)-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.19 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.00-2.40 (2H, m), 3.00-4.20 (9H, m), 5.08 (1H, br), 6.92 (2H, d, J=8.75 Hz), 7.27 (1H, s), 7.31 (2H, d, J=8.75 Hz), 7.68 (1H, dd, J=8.3 and 1.5 Hz), 8.10 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.27 (1H, d, J=1.5 Hz), 9.19 (2H, br), 9.42 (2H, br), 9.10-10.00 (2H, br)

【0177】実施例12

3-(6-アミノベンゾ [b] チエン-2-イル)-2-[4-[((3S)-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.05 (3H, t), 2.10 (2H, m), 3.30 (7H, m), 4.0 (2H, q), 5.05 (1H, br), 6.90 (2H, d), 7.22 (3H, m), 7.60-7.90 (2H, m), 8.38 (1H, s), 9.10 (2H, br), 9.35 (2H, br), 9.40 (2H, br)

【0178】実施例13

3-(6-アミノ-1-エチル-2-インドリル)-2-[4-[((4-ピペリジニル) オキシ] フェニル] プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.05 (3H, t), 1.28 (3H), 1.83 (2H, br), 2.08 (2H, br), 2.90-3.20 (5H, br), 3.90-4.40 (3H, m), 4.62 (1H, br), 6.34 (1H, s), 6.97 (2H, d), 7.34 (2H), 7.47 (1H, d), 7.58 (1H, d), 8.13 (1H, s), 8.90-9.40 (6H, br)

【0179】実施例14

3-(6-アミノ-1-エチル-2-インドリル)-2-[4-[((3R)-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.08 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.31 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.10-2.30 (2H, br), 3.17 (1H, dd), 3.20-3.40 (2H, m), 3.90-4.40 (5H, m), 5.14 (1H, br), 6.37 (1H, s), 6.97 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.49 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.14 (1H, s), 8.99 (2H, br), 9.32 (2H, br), 9.50-9.70 (2H, br)

【0180】実施例15

3-(6-アミノ-1-メチル-2-インドリル)-2-[4-[((3S)-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩
(エタノール溶媒のためエステル交換した。)

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.05 (3H, t), 1.95-2.30 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.02 (2H, q), 4.00-4.30 (1H, m), 5.00-5.20 (1H, m), 6.38 (1H, s), 7.00 (2H, d), 7.40 (2H, d), 7.50-7.70 (2H, m), 8.25 (1H, s), 9.30-10.10 (6H)

【0181】実施例16

3-(6-アミノ-2-ナフチル)-2-[4-[((3S)-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.06 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.00-2.20 (2H, m), 3.00-4.00 (7H, m), 3.99 (2

107

H, q, J=7.0 Hz), 5.11 (1H, m), 6.92 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.31 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.55 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.80-8.10 (4H, m), 8.51 (1H, s), 9.40 (2H, br), 9.58 (2H, br), 9.50-10.00 (2H, br)

【0182】実施例17

3-(7-アミノ-2-ナフチル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩
固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.01 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.00-2.20 (2H, m), 3.10-3.80 (7H, m), 3.98 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.10 (1H, m), 6.93 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.32 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.50-8.10 (5H, m), 8.44 (1H, m), 9.41 (2H, br), 9.59 (2H, br), 9.30-10.00 (2H, br)

【0183】実施例18

3-(7-アミノ-2-ナフチル)-2-[4-[(3R)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩
固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.97 (3H, t, J=7 Hz), 1.5-2.0 (4H, m), 3.0-4.1 (m), 4.6-4.8 (1H, br), 6.96 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.33 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.5-8.4 (6H), 9.30 (2H, br), 9.56 (2H, br), 9.5-9.8 (2H, br)

【0184】実施例19

3-(7-アミノ-2-ナフチル)-2-[4-[(4-ビペリジニル)メトキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩
固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.01 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.45-1.55 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 3.15-3.50 (5H, m), 3.81 (2H, d), 3.95-4.05 (2H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 6.87 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.58-7.63 (1H, m), 7.75-7.80 (1H, m), 7.84 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.07 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.40 (1H, s), 9.29 (2H), 9.53 (2H)

【0185】実施例20

108

3-(7-アミノ-2-ナフチル)-2-[4-[(4-ビペリジニル)メトキシ]フェニル]プロピオン酸 塩酸塩 1水和物

3-(7-アミノ-2-ナフチル)-2-[4-[(4-ビペリジニル)メトキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩 1.51gを濃塩酸50mlに溶解し、62時間室温下密封放置した。反応液を減圧下乾固し、残渣をハイポラスポリマー型合成吸着剤(スチレン-ジビニルベンゼン重合体:HP-20)にて精製した。必要なフクラクションを集めて濃縮し、少量のEtOHを加え、析出した結晶をろ取することにより、標題化合物0.79gを結晶として得た。
mp 285-287°C (decomp.)

(生成物が難溶性であるため、塩酸を加え2塩酸塩とした後に乾燥したもののNMRを測定した。)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.45-1.60 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 1.95-2.05 (1H, br), 2.8-2.9 (2H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.2-3.3 (2H, m), 3.4-3.5 (1H, m), 3.80 (2H, d, J=6.4 Hz), 3.9-4.0 (1H, m), 6.87 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.60 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.75-7.80 (1H, m), 7.83 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.07 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.40 (1H, s), 8.8-8.9 (1H, br), 9.33 (2H), 9.54 (2H)

【0186】実施例21

3-(5-アミノ-2-ベンゾフラニル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

3-(5-アミノ-2-ベンゾフラニル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩 3.2gを2規定塩酸80mlに溶解し、30分加熱還流攪拌した。冷後溶媒を留去し、残留物をハイポラスポリマー型合成吸着剤(スチレン-ジビニルベンゼン重合体:ダイヤイオンHP-20)を担体とするカラムクロマトグラフィーで精製した。5~10%アセトニトリルで溶出し、目的物を含む部分を希塩酸を加えてpH2~3とした後濃縮乾固して固体の標題化合物1.25gを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.00-2.30 (2H, m), 3.0-3.80 (6H, m), 4.10 (1H, t, J=7.2 Hz), 5.10 (1H, br), 6.74 (1H, s), 6.94 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.74 (2H, s), 8.09 (1H, s), 9.22 (2H, br), 9.40 (2H, br), 9.10-10.00 (2H, br)

実施例21と同様の方法に従い、実施例22～33の化合物を合成した。

【0187】実施例22

3-(5-アミノ-2-ベンゾフラニル)-2-[4-[(2S, 4S)-2-ジメチルカルバモイル-4-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.80-3.00 (2H, m), 2.89 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.00-3.70 (4H, m), 4.09 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 4.70 (1H, br), 5.12 (1H, br), 6.71 (1H, s), 6.86 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.30 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.73 (2H, s), 8.10 (1H, s), 8.76 (1H, br), 9.30 (2H, br), 9.46 (2H, br), 10.80 (1H, br)

【0188】実施例23

2-(5-アミノ-2-ベンゾフラニル)-3-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.90-2.30 (2H, m), 2.90-3.70 (6H, m), 4.26 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 5.06 (1H, br), 6.83 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.93 (1H, s), 7.17 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.78 (2H, s), 8.14 (1H, s), 9.30 (2H, br), 9.47 (2H, br), 9.80 (2H, br)

【0189】実施例24

3-(5-アミノ-2-ベンゾフラニル)-3-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.0-2.2 (2H, m), 3.0-4.0 (6H, m), 4.6 (1H, m), 5.10 (1H, m), 6.92 (1H, s), 6.92 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.32 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.73 (2H, s), 8.16 (1H, s), 9.30 (2H, br), 9.46 (2H, br), 9.6-10.0 (2H, br)

【0190】実施例25

3-(6-アミノ-2-ベンゾフラニル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.90-2.30

(2H, m), 2.60-3.90 (6H, m), 4.08 (1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.96-5.20 (1H, br), 6.71 (1H, s), 6.92 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.32 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.72 (2H, s), 8.09 (1H, s), 9.23 (2H, br), 9.43 (2H, br), 9.10-10.20 (2H, br)

【0191】実施例26

2-[2-(5-アミノ-2-ベンゾフラニル)エチル]-5-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]安息香酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.90-2.30 (2H, m), 2.90-3.70 (8H, m), 4.96 (1H, br), 6.75 (1H, s), 7.08 (1H, dd, $J=7.9$ and 2.8Hz), 7.28 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.75 (2H, s), 8.09 (1H, s), 9.25 (2H, br), 9.42 (2H, br), 9.50-10.00 (2H, br)

【0192】実施例27

[2-[2-(5-アミノ-2-ベンゾフラニル)エチル]-5-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]酢酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.95-2.30 (2H, m), 3.03 (4H, s), 5.04 (1H, br), 6.68-6.90 (3H, m), 7.14 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.74 (2H, s), 8.10 (1H, s), 9.38 (2H, br), 9.66 (2H, br), 9.00-10.00 (2H, br)

【0193】実施例28

3-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.90-2.40 (2H, m), 3.00-4.10 (7H, m), 5.14 (1H, br), 6.93 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.28 (1H, s), 7.33 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.26 (1H, s), 9.24 (2H, br), 9.47 (2H, br), 9.00-10.20 (2H, br)

【0194】実施例29

3-(6-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.1 (2H, m), 3.40 (6H), 3.90 (1H), 5.10 (1H, br), 6.96 (2H, d), 7.30 (3H, m), 7.70 (1H, d), 7.88 (1H, d), 8.42 (1H, s), 9.18 (2H, br), 9.40 (2H, br), 9.50 (2H, br)

【0195】実施例30

3-(6-アミノ-1-メチル-2-インドリル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.00-2.40 (2H, m), 4.00-4.30 (1H, m), 5.15-5.35 (1H, m), 6.50 (1H, s), 7.10 (2H, d), 7.55 (2H, d), 7.60-7.90 (2H, m), 8.35 (1H, s), 9.20-10.10 (6H)

【0196】実施例31

3-(6-アミノ-2-ナフチル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.00-2.20 (2H, m), 3.00-3.60 (6H, m), 3.90 (1H, m), 5.11 (1H, m), 6.91 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.31 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.80-8.10 (4H, m), 8.52 (1H, s), 9.41 (2H, br), 9.45 (2H, br), 9.50-10.00 (2H, br)

【0197】実施例32

3-(7-アミノ-2-ナフチル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.00-2.20 (2H, m), 3.00-3.70 (6H, m), 4.01 (1H, m), 5.11 (1H, m), 6.92 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.50-8.20 (5H, m), 8.43 (1H, s), 9.00-10.50 (6H)

【0198】実施例33

3-(7-アミノ-2-ナフチル)-2-[4-[(3R)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.6-2.0 (4H, m), 3.0-4.1 (m), 4.6-4.8 (1

H, br), 6.96 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.5-8.4 (6H), 9.15 (2H, br), 9.52 (2H, br), 9.0-9.10.0 (2H, br)

【0199】実施例34

(+)-3-(7-アミノ-2-ナフチル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩

(+)-2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-シアノ-2-ナフチル)プロピオン酸

エチルエステル 123.1gをジクロロメタン480ml及びエタノール1286mlの混合物に溶解した。この溶液を攪拌下-10℃に冷却し、塩化水素を導入し飽和させた。この反応液を-8~-5℃で26時間放置した。反応液を10℃以下の温度で減圧濃縮し154gの油状物を得た。得られた油状物をエタノール1480mlに溶解し、冷却して内温を-10℃以下に保ちながらアンモニアガスを濃度が21% (w/w) 以上となるまで導入した。-8℃~-5℃で107時間放置した後、反応液を10℃以下で減圧下留去し、得られた残留物を水200mlに溶解し、この溶液を希塩酸によりpH3~5として水とアセトニトリルの混合物を溶出溶媒とするハイポーラスポリマー型合成吸着剤(スチレン-ジビニルベンゼン重合体: ダイサイオンHP-20)のカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物を含む部分に少量の希塩酸を加えて濃縮乾固して標題化合物107gを無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.01 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.00-2.30 (2H, m), 3.1-3.6 (6H, m), 3.90-4.05 (2H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 5.10 (1H, br), 6.93 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.32 (2H), 7.60 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.96 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.41 (1H, s), 9.20-9.30 (2H, br), 9.40-9.70 (4H, br)

実施例34と同様の方法により、実施例35~39の化合物を合成した。

【0200】実施例35

(-)-3-(7-アミノ-2-ナフチル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.02 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.00-2.30 (2H, m), 3.1-3.6 (6H, m), 3.90-4.05 (2H, m), 4.05-4.15 (1H, m),

5. 10 (1H, br), 6. 94 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 32 (2H), 7. 60 (1H, d, J=8. 3Hz), 7. 78 (1H, d, J=8. 3Hz), 7. 86 (1H, s), 7. 96 (1H, d, J=8. 3Hz), 8. 08 (1H, d, J=8. 3Hz), 8. 42 (1H, s), 9. 20-9. 30 (2H, br), 9. 40-9. 70 (4H, br)

【0201】実施例36

(+)-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(2S)-2-ピロリジニル]メトキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 10 (3H, t, J=7. 3Hz), 1. 73 (1H, dq, J=12. 3 and 8. 3Hz), 1. 84-2. 05 (2H, m), 2. 06-2. 16 (1H, m), 3. 12-3. 27 (2H, br), 3. 39 (1H, dd, J=15. 0 and 7. 8Hz), 3. 64 (1H, dd, J=15. 0 and 7. 8Hz), 3. 80-3. 93 (1H, br), 4. 00-4. 24 (5H, m), 6. 93 (2H, d, J=8. 3Hz), 7. 30 (1H, s), 7. 31 (2H, d), 7. 67 (1H, d, J=8. 3Hz), 8. 11 (1H, d, J=8. 3Hz), 8. 23 (1H, s), 9. 12-9. 30 (3H), 9. 25 (2H, s), 9. 43 (2H, s), 9. 74-9. 94 (1H, br)

【0202】実施例37

(-)-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(2S)-2-ピロリジニル]メトキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 09 (3H, t, J=7. 3Hz), 1. 72 (1H, dq, J=12. 1 and 8. 3Hz), 1. 84-2. 03 (2H, m), 2. 06-2. 16 (1H, m), 3. 12-3. 27 (2H, br), 3. 39 (1H, dd, J=15. 0 and 7. 8Hz), 3. 64 (1H, dd, J=15. 0 and 7. 8Hz), 3. 80-3. 93 (1H, br), 4. 00-4. 24 (5H, m), 6. 93 (2H, d, J=8. 8Hz, 2×ArH), 7. 30 (1H, s), 7. 31 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 67 (1H, dd, J=8. 3 and 1. 5Hz), 8. 11 (1H, d, J=8. 3Hz), 8. 23 (1H, d, J=1. 5Hz), 9. 10-9. 25 (1H, br), 9. 21 (2H, s), 9. 43 (2H, s), 9. 74-9. 84 (1H, br)

【0203】実施例38

(+)-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)-2-[4-[(4-ビペリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 01 (3H, t, J=7. 1Hz), 1. 75-1. 85 (2H, m), 2. 05-2. 15 (2H, m), 3. 0-3. 1 (2H, m), 3. 1-3. 2 (3H, m), 3. 9-4. 0 (2H, m), 4. 0-4. 1 (1H, br), 4. 1-4. 2 (1H, m), 4. 61 (1H, br), 6. 95 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 29 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 61 (1H, d, J=8. 3Hz), 7. 78 (1H, d, J=8. 3Hz), 7. 84 (1H, s), 7. 95 (1H, d, J=8. 3Hz), 8. 07 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 38 (1H, s), 8. 9-9. 1 (2H, br), 9. 20 (2H, br), 9. 49 (2H, br)

【0204】実施例39

(-)-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)-2-[4-[(4-ビペリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1. 01 (3H, t, J=7. 1Hz), 1. 75-1. 80 (2H, m), 2. 05-2. 15 (2H, m), 3. 0-3. 1 (2H, m), 3. 1-3. 3 (3H, m), 3. 50-3. 60 (1H, m), 3. 65-3. 75 (2H, m), 3. 9-4. 0 (2H, m), 4. 0-4. 1 (1H, br), 4. 1-4. 2 (1H, m), 4. 61 (1H, br), 6. 95 (2H, d, J=8. 3Hz), 7. 29 (2H, d, J=8. 3Hz), 7. 61 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 78 (1H, d, J=8. 3Hz), 7. 84 (1H, s), 7. 95 (1H, d, J=8. 3Hz), 8. 07 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 39 (1H, s), 8. 9-9. 1 (1H, br), 9. 23 (2H, br), 9. 50 (2H, br)

【0205】実施例40

(+)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩

(+)-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩 10

5. 3gをエタノール1000mlに溶解した。室温攪拌下、この溶液にエチルアセトイミデート塩酸塩51. 5gを加えた。続いて氷冷攪拌下、この溶液を内温3〜

5℃に保ちながらトリエチルアミン89mlを滴下した。内温5℃以下に保ちながら2時間半攪拌した。溶媒をを低温減圧下に留去して希塩酸によりpH4~5として、再び溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を水とアセトニトリルの混合物を溶出溶媒とする、ハイポーラスポリマー型合成吸着剤(スチレン-ジビニルベンゼン重合体:ダイヤイオンHP-20)のカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物を含む部分に少量の希塩酸を加えて濃縮乾固して標題化合物110.1gを無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.02 (3H, m), 2.10-2.35 (2H, m), 2.26 (1.5H, s), 2.31 (1.5H, s), 3.19 (1H, m), 3.40-3.85 (5H, m), 3.90-4.05 (2H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 5.13 (0.5H, br), 5.20 (0.5H, br), 6.90-6.97 (2H, m), 7.32 (2H, m), 7.61 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J=8.3$ and 1.5 Hz), 7.85 (1H, s), 7.96 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.43 (1H, s), 8.52 (0.5H, br), 8.61 (0.5H, br), 9.28-9.40 (3H, br), 9.50-9.60 (2H, br)

実施例40と同様の方法により、実施例41~45の化合物を合成した。

【0206】実施例41

(-)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.02 (3H, m), 2.10-2.35 (2H, m), 2.26 (1.5H, s), 2.30 (1.5H, s), 3.19 (1H, m), 3.40-3.85 (5H, m), 3.90-4.05 (2H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 5.13 (0.5H, br), 5.20 (0.5H, br), 6.90-6.97 (2H, m), 7.32 (2H, m), 7.61 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J=8.3$ and 1.5 Hz), 7.84 (1H, s), 7.96 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.42 (1H, s), 8.52 (0.5H, br), 8.61 (0.5H, br), 9.28-9.40 (3H, br), 9.50-9.60 (2H, br)

【0207】実施例42

(+)-2-[4-[(2S)-1-アセトイミドイ

ル-3-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]-3-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.09 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.95-2.60 (4H, m), 2.26 (1H, s), 2.47 (2H, s), 3.30-3.70 (4H, m), 3.90-4.10 (5H, m), 4.40-4.60 (1H, m), 6.85-6.95 (2H, m), 7.28-7.33 (3H, m), 7.67 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.23 (1H, s), 8.54 (2/3H, s), 8.69 (1/3H, s), 9.23 (2H, s), 9.35-9.50 (3H, m)

【0208】実施例43

(-)-2-[4-[(2S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.09 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.95-2.60 (4H, m), 2.26 (1H, s), 2.47 (2H, s), 3.30-3.70 (4H, m), 3.90-4.10 (5H, m), 4.40-4.60 (1H, m), 6.85-6.95 (2H, m), 7.28-7.33 (3H, m), 7.67 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.23 (1H, s), 8.51 (2/3H, s), 8.66 (1/3H, s), 9.16 (2H, s), 9.30-9.48 (3H, m)

【0209】実施例44

(+)-2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピベリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-3-ナフチル)プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.01 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.65-1.80 (2H, m), 2.0-2.1 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.1-3.2 (1H, m), 3.2-3.8 (5H, m), 3.9-4.0 (2H, m), 4.0-4.1 (1H, br), 4.67 (1H, br), 6.95 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.30 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.78-7.84 (1H, m), 7.84 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.40 (1H, s), 8.80-9.55 (6H)

【0210】実施例45

(-) - 2 - [4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ビ
ペリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7 - アミジノ
- 2 - ナフチル) プロピオン酸 エチルエステル 二塩
酸塩
固体

$[\alpha]_D^{25} = -67.69^\circ$ (c=0.585, H₂O)

【0211】実施例46

(+) - 2 - [4 - [((3 S) - 1 - アセトイミドイ
ル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7 -
アミジノ - 2 - ナフチル) プロピオン酸 二塩酸塩 10
内温を - 5 °C 以下に保ちながら (+) - 2 - [4 -
[((3 S) - 1 - アセトイミドイル - 3 - ピロリジニ
ル) オキシ] フェニル] - 3 - (7 - アミジノ - 2 - ナ
フチル) プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩 11
0.1 g を濃塩酸 3300 ml に溶解した。反応液を 5
°C で 232 時間放置した。反応液より塩酸と水を減圧下
留去し濃縮して、この溶液を水とアセトニトリルの混合*

HPLC カラム : D-ベンシラミンを光学活性部位とする配位子交換
型カラム (SUMICHIRAL OA-5000
4.6φ×150mm 住化分析センター)

溶媒 : 2 mM 硫酸銅水溶液 : アセトニトリル = 85 : 15
(v/v)

流速 : 1 ml/分

カラム温度 : 60 °C

保持時間 : 43.60 分

実施例46と同様の方法により実施例47~51の化合
物を合成した。

【0212】実施例47

(-) - 2 - [4 - [((3 S) - 1 - アセトイミドイ
ル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7 -
アミジノ - 2 - ナフチル) プロピオン酸 二塩酸塩
固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.05-2.4
(2H, m), 2.28 (1.5H, s), 2.31

(1.5H, s), 3.10-3.30 (1H, m), *

HPLC カラム : D-ベンシラミンを光学活性部位とする配位子交換
型カラム (SUMICHIRAL OA-5000
4.6φ×150mm 住化分析センター)

溶媒 : 2 mM 硫酸銅水溶液 : アセトニトリル = 85 : 15
(v/v)

流速 : 1 ml/分

カラム温度 : 60 °C

保持時間 : 38.14 分

【0213】実施例48

(+) - 2 - [4 - [((2 S) - 1 - アセトイミドイ
ル - 2 - ピロリジニル) メトキシ] フェニル] - 3 -
(5 - アミジノベンゾ [b] チエン - 2 - イル) プロピ
オン酸 二塩酸塩
固体

* 物を溶出溶媒とする、ハイボラスポリマー型合成吸着
剤 (スチレン-ジビニルベンゼン重合体 : ダイヤイオン
HP-20) のカラムクロマトグラフィーにて精製し、
目的物を含む部分に少量の希塩酸を加えて濃縮乾固して
標題化合物 103.6 g を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.10-2.4
(2H, m), 2.28 (1.5H, s), 2.31
(1.5H, s), 3.10-3.30 (1H, m),
3.40-4.10 (6H, m), 5.14 (0.5
H, br), 5.20 (0.5H, br), 6.90-
7.00 (2H, m), 7.35-7.40 (2H,
m), 7.60 (1H, d, J=8.3Hz), 7.8
0 (1H, d, J=8.3Hz), 7.84 (1H,
s), 7.94 (1H, d, J=8.3Hz), 8.0
6 (1H, d, J=8.3Hz), 8.42 (1H,
s), 8.55 (0.5H, br), 8.65 (0.5
H, br), 9.30-9.70 (5H)

* 3.40-4.10 (6H, m), 5.13 (0.5
H, br), 5.20 (0.5H, br), 6.90-
7.00 (2H, m), 7.35-7.40 (2H,
m), 7.60 (1H, d, J=8.3Hz), 7.8
1 (1H, d, J=8.3Hz), 7.84 (1H,
s), 7.94 (1H, d, J=8.3Hz), 8.0
6 (1H, d, J=8.3Hz), 8.42 (1H,
s), 8.55 (0.5H, br), 8.64 (0.5
H, br), 9.30-9.70 (5H)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.95-2.60
(4H, m), 2.25 (1H, s), 2.44 (2
H, s), 3.15-3.80 (5H, m), 4.40
- 4.60 (1H, m), 6.83-6.95 (2H,
m), 7.26 (1H, s), 7.32 (2H, d, J
= 8.8 Hz), 7.61 (1H, d, J=8.5H

119

z), 8.04 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.21 (1H, s), 8.40-10.90 (6H)

【0214】実施例49

(-) -2-[4-[(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.95-2.60 (4H, m), 2.25 (1H, s), 2.44 (2H, s), 3.15-3.75 (4H, m), 3.82 (1H, t, J=7.5 Hz), 4.40-4.60 (1H, m), 6.83-6.95 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.31 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.21 (1H, s), 8.40-10.40 (6H)

【0215】実施例50

(+) -2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ペリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.65-1.80 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.1-3.2 (1H, m), 3.3-3.9 (5H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.66 (1H, br), 6.95 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.60 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.81 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.84 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.07 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.43 (1H, s), 8.80-9.65 (6H)

【0216】実施例51

(-) -2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ペリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.65-1.80 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.1-3.2 (1H, m), 3.3-3.85 (5H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.66 (1H, m), 6.95 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.61 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.78 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.85 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.08 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.40 (1H, s), 8.60-9.65 (6H)

【0217】実施例52

120

(+) -2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸 塩酸塩 5水和物

(+) -2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸 二塩酸塩 102.6gを水1000mlに溶解し、攪拌下この溶液にOH型強塩基性イオン交換樹脂(アンバーライト1RA-410)を少量ずつ加え溶液のpHを4.8に調整し、樹脂をろ去した。ろ液を濃縮乾固し残渣94.6gを得た。得られた残渣を水142mlに溶解しエタノール1570mlを加え、室温で1時間攪拌した後、析出してきた結晶をろ去した。この母液に、結晶の種を入れ8℃で40時間攪拌放置する。析出してきた結晶を吸引ろ取しエタノールにて洗浄した。更に6.5時間60~70%の相対湿度下で常圧で通風乾燥し、無色ブリズム晶の標題化合物70.3gを得た。X線分析より本化合物は(2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸であると判断された。

[α]_D²⁴=+57.4° (c=1.000, H₂O) (40℃で溶解、同温30分加温の後測定)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.20-2.35 (2H, m), 2.29 (1.5H, s), 2.32 (1.5H, s), 2.80-2.95 (1H, m), 3.30-4.00 (6H, m), 5.16 (0.5H, br), 5.22 (0.5H, br), 6.90-7.00 (2H, m), 7.45-7.51 (2H, m), 7.57 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.93 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.97 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.11 (1H, s), 8.68 (1H, br), 8.70-9.30 (br), 11.50-12.20 (br)

元素分析

理論値 (C₂₆H₂₈N₄O₃·HCl·5H₂O): C, 54.68; H, 6.88; N, 9.80; Cl, 6.21

分析値: C, 54.77; H, 6.76; N, 9.68; Cl, 6.42

【0218】実施例53

(+) -3-(6-アミジノ-2-インドリル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸 メチルエステル 二塩酸塩

ジクロロメタン10mlとメタノール20mlの混合物に氷冷下塩化水素を吹き込み飽和させた。この溶液に

(+) -2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]

50

121

ル]-3-(6-シアノ-2-インドリル)プロピオン酸 ((2S)-1-p-トルエンシルホニル-2-ピロリジニル)メチルエステル450mgのジクロロメタン10ml溶液を加え、5℃で72時間放置した。40℃以下で減圧濃縮乾固し、得られた残留物をアンモニア14%(w/v)を含有するエタノール溶液20mlに溶解し、24時間室温にて攪拌した。溶媒留去後得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相系高速液体クロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し目的物のフラクシ

ョンに希塩酸を加えて濃縮乾固することにより固体の標題化合物95mgを得た。
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.30 (2H, m), 3.30 (1H, dd), 3.50-3.60 (5H, m), 3.70 (3H, s), 4.20 (1H, t), 5.20 (1H, m), 6.33 (1H, s), 6.96 (2H, d), 7.33 (2H, d), 7.40 (1H, d), 7.64 (1H, d), 7.80 (1H, s), 9.30-9.80 (6H, m)
 実施例53と同様の方法により、実施例54の化合物を合成した。

【0219】実施例54

(-)-3-(6-アミジノ-2-インドリル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 メチルエステル 二塩酸塩
 固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.30 (2H, m), 3.30 (1H, dd), 3.50-3.60 (5H, m), 3.70 (3H, s), 4.20 (1H, t), 5.20 (1H, m), 6.33 (1H, s), 6.96 (2H, d), 7.33 (2H, d), 7.40 (1H, d), 7.64 (1H, d), 7.80 (1H, s), 9.30-9.80 (6H, m)

【0220】実施例55

(+)-3-(6-アミジノ-2-インドリル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

(+)-3-(6-アミジノ-2-インドリル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 メチルエステル 二塩酸塩1.8gを濃塩酸60mlに溶解し、5℃にて7日間攪拌した。50℃以下で減圧乾固し、オクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相系高速液体クロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し目的物のフラクシ

ョンに希塩酸を加えて濃縮乾固することにより固体の標題化合物1.3gを得た。
 IR (KBr): 3600-3300, 1730, 1680 cm⁻¹

実施例55と同様の方法により、実施例56の化合物を合成した。

122

【0221】実施例56

(-)-3-(6-アミジノ-2-インドリル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

IR (KBr): 3600-3300, 1730, 1680 cm⁻¹

【0222】実施例57

3-(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル)-2-[4-[(3S)-1-メチル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)-2-[4-[(3S)-1-メチル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル1.0gをエタノール70mlに溶解し、氷冷攪拌下塩化水素を吹き込み飽和させ、25℃で20時間放置した。溶媒を減圧留去し、残留物をアンモニア14%(w/v)エタノール溶液50mlに溶解して25℃で20時間放置した。溶媒を留去することにより、3-(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル)-2-[4-[(3S)-1-メチル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩を得た。

このエステル体を2規定塩酸50mlに溶解し、30分間加熱還流した。溶媒を減圧下に留去し、残留物をハイポーラスポリマー型合成吸着剤(スチレン-ジビニルベンゼン重合体: ダイヤイオンHP-20)のカラムクロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出、ついでオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相系高速液体クロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し目的物のフラクシ

ョンに希塩酸を加えて濃縮乾固することにより固体の標題化合物200mgを得た。
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.40-3.40 (6H, m), 2.92 (3H, m), 5.10-5.40 (1H, br), 6.82 (1H, s), 7.01 (2H, d, J=8.4Hz), 7.43 (2H, d, J=8.4Hz), 7.82 (2H, s), 8.17 (1H, s), 9.34 (2H, br), 9.53 (2H, br)

実施例57と同様の方法に従い、実施例58~94の化合物を合成した。

【0223】実施例58

2-[4-[(3S)-1-アセチル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸 塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.90-2.38 (5H, m), 3.00-3.90 (6H, m), 4.06 (1H, t, J=7.2Hz), 4.88 (1H, br), 6.67 (1H, s), 6.87 (2H, d,

123

J=8.3 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.70 (2H, s), 8.08 (1H, s), 9.20 (2H, br), 9.41 (2H, br)

【0224】実施例59

3-(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル)-2-[4-[(3S)-1-ジメチルカルバモイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.84-2.20 (2H, m), 2.75 (6H, s), 3.00-3.90 (6H, m), 4.09 (1H, t, J=7.2 Hz), 4.87-5.10 (1H, br), 6.68 (1H, s), 6.87 (2H, d, J=8.75 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.75 Hz), 7.70 (2H, s), 8.07 (1H, s), 9.23 (2H, br), 9.39 (2H, br)

【0225】実施例60

3-(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル)-2-[4-[(2S)-2-ピロリジニル]メトキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.95 (4H, br), 6.71 (1H, s), 6.97 (2H, d), 7.27 (2H, d), 7.71 (2H, s), 8.06 (1H, s), 9.15-9.35 (5H), 9.7 (1H)

【0226】実施例61

3-(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル)-2-[4-[(2R)-2-ピロリジニル]メトキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.95 (4H, br), 6.71 (1H, s), 6.96 (2H, d), 7.27 (2H, d), 7.7 (2H, s), 8.06 (1H, s), 9.15-9.35 (5H), 9.7 (1H)

【0227】実施例62

3-(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル)-3-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.80-2.00 (4H, m), 3.0-3.6 (6H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 4.7 (1H, m), 6.73 (1H, s), 7.00 (2H, d), 7.30 (2H, d), 7.75 (2H, s), 8.10 (1H, s), 9.26 (2H, br), 9.58 (2H), 9.6-10.0 (2H, br)

【0228】実施例63

3-(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル)-2-[4 50

124

-[(テトラヒドロ-3-フラニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸 塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.6-2.4 (2H, m), 3.0-3.9 (6H, m), 4.0 (1H, dd), 4.8-5.1 (1H, m), 6.75 (1H, s), 6.9 (2H, d), 7.32 (2H), 7.77 (2H, s), 8.1 (1H, s), 9.37 (4H, d)

【0229】実施例64

3-(5-アミジノ-3-メチル-2-ベンゾフラニル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.06 (5H, m), 5.05 (1H, br), 6.94 (2H, d), 7.22 (2H, d), 7.70 (2H, s), 8.08 (1H, s), 9.10-9.50 (6H, m)

20 【0230】実施例65

3-(5-アミジノ-7-メトキシ-2-ベンゾフラニル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.90-2.40 (2H, m), 2.90-3.80 (6H, m), 4.03 (3H, s), 5.00-5.20 (1H, br), 6.65 (1H, s), 6.91 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.32 (1H, s), 7.68 (1H, s), 9.16 (2H, br), 9.40 (2H, br), 9.20-10.0 (2H, br)

30

【0231】実施例66

3-(5-アミジノ-3-ベンゾフラニル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.1 (2H, br), 3.00-4.00 (7H, m), 5.08 (1H, br), 6.90 (2H, d, J=8 Hz), 7.30 (2H, d, J=8 Hz), 7.77 (3H), 8.22 (1H, s), 9.0-10.00 (6H)

40

【0232】実施例67

5-アミジノ-2-[2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]エチル]-3-ベンゾフランカルボン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.07 (2H, m), 3.00-3.50 (8H), 5.05 (1H, br), 6.85 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.

125

1.5 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.82 (2H, s), 8.35 (1H, s), 9.30 (2H, br), 9.50 (4H, br)

【0233】実施例68

3-[2-[2-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)エチル]-4-エトキシ-5-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.30 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.00-3.90 (14H, m), 4.01 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.94 (1H, s), 6.96 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.79 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.20 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.37 (1H, s), 9.41 (2H, br), 9.59 (2H, br), 9.0-10.0 (2H, br)

【0234】実施例69

3-[2-[2-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)エチル]-5-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.00-4.80 (14H, m), 5.08 (1H, m), 6.77 (1H, d, J=8.5 Hz), 6.82 (1H, s), 7.18 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.35 (1H, s), 7.72 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.16 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.29 (1H, s), 9.31 (2H, br), 9.51 (2H, br), 9.3-9.8 (2H, br)

【0235】実施例70

4-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)-3-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]酪酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.00-2.30 (2H, m), 5.00-5.20 (1H, m), 6.85 (2H, d), 7.20 (1H, s), 7.25 (2H, d), 7.65 (1H, dd), 8.05-8.25 (2H, m)

【0236】実施例71

3-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[2-(エトキシカルボニルイミノ)ヘキサヒドロピリミジン-5-イル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.27 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.00-4.04 (br), 4.24 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.90-5.10 (1H, br), 6.99 (2H, d, J=

126

8.3 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.39 (1H, s), 7.68 (1H, dd, J=9.0 and 1.8 Hz), 8.10 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.24 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.98 (2H, br), 9.23 (2H, br), 9.44 (2H, br), 11.65 (1H, s)

【0237】実施例72

3-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[2-(イミノ)ヘキサヒドロピリミジン-5-イル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩 固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.20-4.20 (3H, m), 3.44 (4H), 4.80-5.00 (1H, br), 6.98 (2H, d, J=8.31 Hz), 7.17 (2H, s), 7.29 (1H, s), 7.34 (2H, d, J=8.31 Hz), 7.70 (1H, dd, J=8.2 and 2.0 Hz), 8.06 (2H, s), 8.12 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.25 (1H, s), 9.46 (2H, br), 9.57 (2H, br)

【0238】実施例73

3-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(2S)-2-ピロリジニル]メトキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.95 (4H, m), 3.00-4.20 (8H, m), 6.95 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.28 (3H), 7.70 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.06 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.23 (1H, s), 9.20-9.50 (6H)

【0239】実施例74

3-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.80-2.15 (4H, m), 3.00-3.25 (4H, m), 3.30-4.00 (3H, m), 4.60-4.70 (1H, m), 6.97 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.31 (3H, m), 7.69 (1H, dd), 8.13 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.26 (1H, s), 9.31 (2H, br), 9.50 (2H, br), 9.00-10.00 (2H, br)

【0240】実施例75

3-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(2-アミノエチル)オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

10

20

30

40

50

127

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.00-4.40 (7H, m), 6.93 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.29 (1H, s), 7.32 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.67 (1H, dd, $J=9.0$ and 1.0Hz), 8.20 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.32 (1H, s), 8.10-8.60 (3H, br), 9.24 (2H, br), 9.46 (2H, br)

【0241】実施例76

3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[2-[(1-ピロリジン-2-イル)アミノ]エトキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩 固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.88-2.30 (2H, m), 2.60-3.00 (2H, m), 3.00-4.30 (9H, m), 6.90 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.30 (1H, s), 7.31 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.70 (1H, dd, $J=8.50$ and 1.00Hz), 8.11 (1H, d, $J=8.50\text{Hz}$), 8.25 (1H, s), 9.28 (2H, br), 9.48 (2H, br), 10.00 (1H, br), 10.19 (1H, br)

【0242】実施例77

3-(5-アミジノ-2-インドリル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩 固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.00-2.35 (2H, m), 4.00-4.30 (1H, m), 5.00-5.30 (1H, br), 6.37 (1H, s), 7.00 (2H, d), 7.40 (2H, d), 7.60 (2H, d), 8.10 (1H, s), 11.60 (1H, s)

【0243】実施例78

3-(6-アミジノ-2-インドリル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩 固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.20 (2H, m), 3.40 (4H, m), 5.16 (1H, br), 6.36 (1H, s), 7.00 (2H, d), 7.27 (2H, d), 7.36-7.96 (3H, m), 9.20-9.50 (6H, m), 11.80 (1H, s)

【0244】実施例79

3-(6-アミジノ-2-インドリル)-2-[4-[(3R)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩 固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.98-2.25 50

128

(2H, m) 2.62-4.30 (7H, m), 5.00-5.22 (1H, br), 6.30 (1H, s), 7.00 (2H, d), 7.23-7.80 (4H, m), 8.98 (1H, s), 11.80 (1H, s)

【0245】実施例80

3-(5-アミジノ-2-インドリル)-2-[4-[(3R)-テトラヒドロ-3-フラン]オキシ]フェニル]プロピオン酸 塩酸塩 固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.00 (1H, br), 6.28 (1H, s), 6.82 (2H, d), 7.30 (2H, d), 7.58 (2H, s), 8.00 (1H, s), 9.10 (4H), 11.8 (1H, s)

【0246】実施例81

3-(5-アミジノ-2-インドリル)-2-[4-[(3S)-テトラヒドロ-3-フラン]オキシ]フェニル]プロピオン酸 塩酸塩 固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.10 (1H, br), 6.27 (1H, s), 6.82 (2H, d), 7.29 (2H, d), 7.58 (2H, s), 8.00 (1H, s), 9.12 (4H), 11.8 (1H, s)

【0247】実施例82

3-(5-アミジノ-1-メチル-2-インドリル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩 固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.90-2.25 (2H, m), 3.73 (3H, s), 5.00-5.20 (1H, br), 6.40 (1H, s), 6.95 (2H, d), 7.40 (2H, d), 7.62 (2H, s), 8.10 (1H, s), 9.00-9.80 (6H, br)

【0248】実施例83

3-(5-アミジノ-1-エチル-2-インドリル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩 固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27 (3H), 1.95-2.25 (2H, m), 3.10-3.70 (6H, m), 3.90-4.40 (3H, m), 5.00-5.30 (1H, br), 6.45 (1H, s), 7.00 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.70 (2H, s), 8.15 (1H, s), 9.00-9.80 (6H, br)

【0249】実施例84

3-(5-アミジノ-1-iso-ブチル-2-インドリル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]

オキシ] フェニル] プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.85 (6H, d), 2.00-2.35 (3H, m), 2.90-4.30 (9H, m), 5.00-5.25 (1H, m), 6.50 (1H, s), 7.00 (2H, d), 7.42 (2H, d), 7.63 (2H, m), 8.12 (1H, s), 9.10-9.80 (6H, br)

【0250】実施例85

3-(6-アミノ-1-エチル-2-インドリル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル] プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.30 (3H, t), 1.95-2.30 (2H, m), 5.10 (1H, m), 6.37 (1H, s), 6.92 (2H, d), 7.30-7.70 (4H, m), 8.10 (1H, s), 9.30-9.90 (6H, br)

【0251】実施例86

3-(6-アミノ-1-エチル-2-インドリル)-2-[4-[(3R)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル] プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.31 (3H, t), 2.00-4.50 (11H), 5.11 (1H, br), 6.38 (1H, s), 6.96 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.30-7.70 (4H, m), 8.17 (1H, s), 9.07 (2H, br), 9.34 (2H, br), 9.30-10.00 (2H, br)

【0252】実施例87

3-[6-アミノ-1-(2-クロロエチル)-2-インドリル]-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル] プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.00-5.00 (13H), 5.13 (1H, br), 6.42 (1H, s), 6.97 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.40 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.50-7.70 (2H, m), 8.22 (1H, s), 9.13 (2H, br), 9.39 (2H, br), 9.50-10.00 (2H, br)

【0253】実施例88

3-(6-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル] プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.30-4.00 (16H, m), 5.10 (1H, m), 6.94 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.20-7.70 (5

H, m), 9.18 (2H, br), 9.34 (2H, br), 9.50-10.00 (2H, br)

【0254】実施例89

3-(5-アミノ-2-ベンズイミダゾリル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル] プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.98-2.28 (2H, br), 3.00-4.80 (7H, m), 5.00-5.20 (1H, br), 6.93 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.34 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.91 (2H, s), 8.28 (1H, s), 9.36 (2H, br), 9.61 (2H, br), 9.40-10.10 (2H, br)

【0255】実施例90

3-(7-アミノ-2-ナフチル)-2-[4-[(3R)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル] プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.00-2.20 (2H, m), 3.00-4.20 (7H, m), 5.10 (1H, br), 6.92 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.50-8.20 (5H, m), 8.43 (1H, s), 9.39 (2H, br), 9.60 (2H, br), 9.50-10.00 (2H, br)

【0256】実施例91

3-(7-アミノ-2-ナフチル)-2-[4-[(4-ビペリジニル]オキシ]フェニル] プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.70-2.20 (4H, m), 2.80-4.10 (7H, m), 4.50-4.80 (1H, m), 6.95 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.30 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.60-8.50 (6H, m), 9.35 (2H, br), 9.57 (2H, br), 9.10-9.80 (2H, br)

【0257】実施例92

3-(6-アミノ-1-カルボキシメチル-2-インドリル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル] プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.98-2.30 (2H, m), 2.80-3.80 (6H, m), 3.90-4.25 (1H, t), 5.00-5.50 (3H, br), 6.41 (1H, s), 7.00 (2H, d), 7.42 (2H, d), 7.60-7.90 (2H, m), 8.30 (1H, s), 9.10-10.00 (6H, br)

【0258】実施例93

6-アミジノ-2-[3-ヒドロキシ-2-[4-
[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]
プロピル]-1-インドール酢酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.95-2.20
(2H, m), 4.90-5.15 (3H, m), 6.
20 (1H, s), 6.90 (2H, d), 7.25
(2H, d), 7.57 (2H, m), 8.20 (1
H, s), 9.20-9.90 (6H, br)

【0259】実施例94

6-アミジノ-2-[2-[4-[(3S)-3-ピ
ロリジニル]オキシ]フェニル]エチル]-1-インド
ール酢酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.90-2.30
(2H, m), 3.10-3.50 (4H, m), 4.
80-5.30 (3H, br), 6.42 (1H,
s), 6.90 (2H, d), 7.25 (2H, d),
7.60 (3H, m), 8.25 (1H, s), 9.2
0-10.00 (6H, br)

【0260】実施例95

3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-
2-エトキシカルボニル-2-[4-[(2R)-2-
ピロリジニル]メトキシ]フェニル]プロピオン酸
エチルエステル 二塩酸塩

2-[4-[(2R)-1-tert-ブトキシカル
ボニル-2-ピロリジニル]メトキシ]フェニル]-3-
(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-
エトキシカルボニルプロピオン酸 エチルエステル4.
34gをエタノール150mlに溶解したものに、氷冷
攪拌下塩化水素を吹き込み飽和させ室温で18時間放置
した。溶媒を減圧留去して得た残渣を、13%アンモニ
ア(w/v)を含有するエタノール100mlに溶解し
て24時間放置した。溶媒を留去して得られた残留物を
ハイポラスポリマー型合成吸着剤(スチレン-ジビニ
ルベンゼン重合体:ダイヤイオン HP-20)のカラ
ムクロマトグラフィーに付し水とアセトニトリルの混合
溶媒にて溶出、ついでオクタデシル基化学結合型シリカ
ゲルを充填剤とする逆相系高速液体クロマトグラフィー
に付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し目的物
のフラクションに希塩酸を加えて乾固することにより淡
黄色固体の標題化合物1.0gを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.15 (6H,
t, J=7.0Hz), 2.0 (4H, br), 3.0
0-4.00 (3H), 3.95 (2H), 4.2 (4
H), 7.00 (2H, d), 7.16 (1H), 7.
31 (2H, d), 7.70 (1H, dd), 8.10
(1H, d), 8.26 (1H, d), 9.20-9.
60 (5H), 9.9 (1H)

【0261】実施例96

3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-
2-[4-[(2R)-2-ピロリジニル]メトキ
シ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-
2-エトキシカルボニル-2-[4-[(2R)-2-
ピロリジニル]メトキシ]フェニル]プロピオン酸

エチルエステル 二塩酸塩2.0gを5規定塩酸100
mlに溶解し、1時間加熱還流した。溶媒を留去して得
られた残留物をハイポラスポリマー型合成吸着剤(ス
チレン-ジビニルベンゼン重合体:ダイヤイオンHP-
20)のカラムクロマトグラフィーに付し水とアセトニ
トリルの混合溶媒にて溶出、ついでオクタデシル基化学
結合型シリカゲルを充填剤とする逆相系高速液体クロマ
トグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で
溶出し目的物のフラクションに希塩酸を加えて乾固する
ことにより、淡黄色固体の標題化合物1.5gを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.50-2.20
(4H, m), 3.00-4.00 (3H, m), 4.
15 (2H, d), 6.95 (2H, d, J=8.6H
z), 7.28 (3H, m), 7.74 (1H, d, J
=8.6Hz), 8.07 (1H, d, J=8.6H
z), 8.25 (1H, s), 9.20-9.60 (5
H), 9.85 (1H)

【0262】実施例97

3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-
2-[4-[(2-イミダゾリン-2-イル)メトキ
シ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-
エトキシカルボニル-2-[4-[(2-イミダゾリ
ン-2-イル)メトキシ]フェニル]プロピオン酸 エ
チルエステル1.6gをエタノール100mlに溶解し
たものに、氷冷攪拌下塩化水素を吹き込み飽和させ5℃
で18時間放置した。溶媒を減圧留去して得た残渣を、
アンモニアを13%含有する(w/v)エタノール溶液
100mlに溶解して室温で24時間放置した。溶媒を
留去して3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-
イル)-2-エトキシカルボニル-2-[4-[(2-
イミダゾリン-2-イル)メトキシ]フェニル]プロピ
オン酸 エチルエステル二塩酸塩を得た。このエステル
体を5規定塩酸50mlに溶解し、1時間加熱還流し
た。溶媒を留去して得られた残留物をハイポラスポリ
マー型合成吸着剤(スチレン-ジビニルベンゼン重合
体:ダイヤイオンHP-20)のカラムクロマトグラフ
ィーに付し水とアセトニトリルの混合溶媒にて溶出、つ
いでオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とす
る逆相系高速液体クロマトグラフィーに付し、水とアセ
トニトリルの混合溶媒で溶出し目的物のフラクションに
希塩酸を加えて乾固することにより、淡黄色固体の標題
化合物200mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.35 (1H, d), 3.65 (1H, dd), 3.89 (4H, s), 3.99 (1H, t), 5.07 (2H, s), 6.98 (2H, d), 7.32 (1H, s), 7.37 (2H, d), 7.66 (1H, d), 8.12 (1H, d), 8.21 (1H, s), 9.10 (2H), 9.39 (2H), 10.38 (2H)

実施例97と同様の方法に従い、実施例98~100の化合物を合成した。

【0263】実施例98

3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]チオ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.5-4.5 (10H, m), 6.95 (2H, d), 7.32 (1H, s), 7.40 (2H, d), 7.71 (1H, d), 8.13 (1H, d), 8.28 (1H, s), 9.3 (2H, br), 9.5 (2H, br), 9.8 (2H, br)

【0264】実施例99

3-(6-アミジノ-2-ベンゾチアゾリル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.12 (2H, br), 3.00-4.30 (7H), 5.11 (1H, br), 6.95 (2H, d), 7.35 (2H, d), 7.90 (1H, dd), 8.13 (1H, d), 8.60 (1H, d), 9.30-9.80 (6H)

FAB MS (m/z): 411 ($M^+ + 1$)

【0265】実施例100

3-(5-アミジノ-2-ベンゾチアゾリル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.08 (2H, br), 3.00-4.25 (7H), 5.10 (1H, br), 6.95 (2H, d), 7.34 (2H, d), 7.82 (1H, dd), 8.29 (1H, d), 8.41 (1H, d), 9.20-9.60 (6H)

FAB MS (m/z): 411 ($M^+ + 1$)

【0266】実施例101

2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸 二塩酸塩

3-(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]

ル]プロピオン酸 二塩酸塩 1.1gを水20mlに溶解し、氷冷攪拌下1規定水酸化ナトリウム水溶液でpH 8.5に調節しつつ、エチル アセトイミデート塩酸塩 1.4gを少量ずつ加えた。氷冷下に更に15分攪拌し、希塩酸を加えてpH 2.0とし濃縮乾固した。残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相系高速液体クロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し目的物のフラクションに希塩酸を加えて濃縮乾固することにより固体の標題化合物780mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.90-2.40 (5H, m), 2.90-4.30 (7H, br), 4.96 (1H, br), 6.73 (1H, s), 6.93 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.73 (2H, s), 8.10 (1H, s), 8.50-8.80 (1H, br), 9.33 (2H, br), 9.46 (3H, br)

実施例101と同様の方法に従い、実施例102~110の化合物を合成した。

【0267】実施例102

2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(6-アミジノ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.00-2.40 (5H, m), 3.00-4.20 (7H, br), 4.90-5.34 (1H, br), 6.70 (1H, s), 6.93 (2H, d, $J=8.31\text{Hz}$), 7.34 (2H, d, $J=8.31\text{Hz}$), 7.73 (2H, s), 8.13 (1H, s), 8.50-8.80 (1H, br), 9.29 (2H, br), 9.52 (3H, br)

【0268】実施例103

2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.00-2.50 (5H, m), 3.10-4.20 (7H, m), 4.96 (1H, br), 6.93 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.29 (1H, s), 7.34 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.30 (1H, s), 8.50-9.30 (1H, br), 9.37 (2H, br), 9.54 (2H, br)

【0269】実施例104

2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(5-アミジノ-2-ベンゾチアゾリル)プロピオン酸 二塩酸塩

10

20

30

40

50

固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.00 (2H, br), 2.26 (1.5H), 2.30 (1.5H), 3.00-4.25 (7H), 5.17 (1H, br), 6.99 (2H, d), 7.31 (2H, d), 7.88 (1H, d), 8.25 (1H, d), 8.44 (1H, d), 8.50 (1H), 9.33 (2H, br), 9.55 (2H, br)

【0270】実施例105

2-[4-[((3R)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(6-アミノ-2-インドリル)プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.10-2.40 (5H, m), 3.00-4.20 (7H, m), 5.15 (1H, m), 6.24 (1H, s), 6.95 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.26 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.30-7.60 (2H, m), 7.88 (1H, s), 8.55 (1H), 9.05-9.45 (5H)

【0271】実施例106

2-[4-[((3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(5-アミノ-1-メチル-2-インドリル)プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.00-2.40 (5H, m), 3.00-4.30 (7H, m), 5.15 (1H, m), 6.55 (1H, s), 7.10 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.55 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.78 (2H, m), 8.27 (1H, s), 8.70-8.90 (1H), 9.20-9.80 (5H)

【0272】実施例107

2-[4-[((3R)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(6-アミノ-1-エチル-2-インドリル)プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.31 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.15-2.40 (2H, m), 2.28 (1.5H), 2.31 (1.5H), 3.15 (1H, dd), 3.40-4.05 (5H), 4.10 (1H, t), 4.28 (2H, m), 5.16 (0.5H, br), 5.22 (0.5H, br), 6.40 (1H, s), 6.97 (2H, d), 7.40 (2H), 7.48 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.13 (1H, s), 8.50 (0.5H, s), 8.59 (0.5H, s), 8.98 (2H,

s), 9.32 (2H, s), 9.25-9.35 (1H)

【0273】実施例108

2-[4-[((3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(6-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.00-2.40 (5H, m), 3.20-4.60 (7H, m), 5.28 (1H, br), 6.91 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.31 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.80-8.10 (4H, m), 8.60-8.90 (2H, m), 9.41 (2H, br), 9.55 (2H, br)

【0274】実施例109

2-[4-[((3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.00-2.40 (5H, m), 2.90-4.10 (7H, m), 5.15 (1H, br), 6.93 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.50-8.40 (6H, m), 8.50-8.70 (1H), 9.30 (3H, br), 9.55 (2H, br)

【0275】実施例110

2-[4-[((3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(6-アミノ-1-カルボキシメチル-2-インドリル)プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.90-2.30 (2H, m), 2.28 (1.5H), 2.30 (1.5H), 5.00-5.30 (3H, br), 6.18 (1H, s), 7.00 (2H, d), 7.40 (2H, d), 7.50-7.95 (2H, m), 8.29 (1H, s), 9.10-10.00 (5H, br)

【0276】実施例111

2-[4-[((2R)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]-3-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸 二塩酸塩

3-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-エトキシカルボニル-2-[4-[((2R)-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩 1.0gをエタノール20mlに溶解し、エチル アセトイミデート塩酸塩0.42gを加えた。この溶液の中へ氷冷攪拌下トリエチルアミン0.51gを加え、室温に昇温して18時間攪拌し

た。溶媒を留去して2-[4-[(2R)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]-2-エトキシカルボニル-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩を得た。このエステル体を5規定塩酸50mlに溶解して60分加熱還流した。溶媒を留去して得られた残渣をハイポラスポリマー型合成吸着剤(スチレン-ジビニルベンゼン重合体:ダイヤイオンHP-20)のカラムクロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出した。目的物を含む部分を濃縮して得られる残渣を、オクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相系高速液体クロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し目的物のフラクションに希塩酸を加えて乾固することにより淡黄色固体の標題化合物360mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.00 (4H, br), 2.24-2.43 (3H), 3.00-4.00 (5H), 4.00 (2H), 4.50 (1H, br), 6.90 (2H, d), 7.30 (3H), 7.70 (1H, d), 8.10 (1H, d), 8.23 (1H, s), 9.20-9.60 (5H, m)

【0277】実施例112

3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(3S)-1-ベンズイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩

1.0gをエタノール15mlに溶解し、ベンズニトリルを塩酸触媒下エタノールと反応させることにより得たエチル ベンズイミダート塩酸塩773mgを加えた。

この溶液の中へ氷冷攪拌下トリエチルアミン631mgを加え、室温に昇温して18時間攪拌した。溶媒を留去し3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(3S)-1-ベンズイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸 エステル 二塩酸塩を得た。このエステル体を3規定塩酸60mlに溶解して30分加熱還流した。溶媒を留去して得られた残渣をハイポラスポリマー型合成吸着剤

(スチレン-ジビニルベンゼン重合体:ダイヤイオンHP-20)のカラムクロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出した。目的物を含む部分を濃縮して得られる残渣を、オクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相系高速液体クロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し目的物のフラクションに希塩酸を加えて乾固することにより淡黄色固体の標題化合物350mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.00-2.80 (2H, m), 3.00-3.30 (7H, m), 4.

04 (0.5H, br), 4.30 (0.5H, br), 6.80-7.90 (11H, m), 8.12 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.30 (1H, s), 9.20-9.70 (6H, m)

実施例112と同様の方法に従い、実施例113~125の化合物を合成した。

【0278】実施例113

3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(3S)-1-プロパンイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.14 (1.5H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.20 (1.5H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.00-2.84 (4H, m), 3.10-4.20 (7H, m), 5.20 (1H, br), 6.94 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.30 (1H, s), 7.25 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.31 (1H, s), 8.65-8.90 (1H, br), 9.38 (2H, br), 9.59 (2H, br)

【0279】実施例114

3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(3S)-1-n-ブタンイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.92 (1.5H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 0.97 (1.5H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.40-1.90 (2H, m), 2.00-2.80 (4H, m), 3.10-4.20 (7H, m), 5.20 (1H, br), 6.94 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.30 (1H, s), 7.34 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.15 (1H, s), 8.70-8.95 (1H, br), 9.39 (2H, br), 9.61 (2H, br)

【0280】実施例115

3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(3S)-1-n-ペンタンイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.80-1.00 (3H, m), 1.25-1.70 (4H, m), 2.15-2.40 (2H, m), 2.45-2.60 (2H, m), 3.20-3.92 (6H, m), 3.97 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 5.15 (0.5H,

br), 5.20 (0.5H, br), 6.90-7.0 (2H, m), 7.25-7.40 (3H, m), 7.70 (1H, d, J=8.7Hz), 8.10 (1H, d, J=8.7Hz), 8.27 (1H, s), 8.61 (0.5H, s), 8.70 (0.5H, s), 9.10-9.40 (3H, br), 9.50 (2H, br)

【0281】実施例116

3-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(3S)-1-n-ヘキサニミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.80-0.95 (3H, m), 1.20-1.40 (4H, m), 1.45-1.70 (2H, m), 2.15-2.40 (2H, m), 2.45-2.60 (2H, m), 3.25-3.90 (6H, m), 3.96 (1H, t, J=7.5Hz), 6.85-7.00 (2H, m), 7.25-7.40 (3H, m), 7.69 (1H, dd, J=8.3 and 1.5Hz), 8.11 (1H, d, J=8.3Hz), 8.25 (1H, s), 8.58 (0.5H, s), 8.66 (0.5H, s), 9.20-9.30 (3H, br), 9.47 (2H, br)

【0282】実施例117

3-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(3S)-1-シクロプロパンカルボキシイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.90-1.30 (3H, m), 1.80-4.10 (10H, m), 5.10-5.30 (1H, m), 6.96 (2H, d, J=8.4Hz), 7.32 (1H, s), 7.36 (2H, d, J=8.4Hz), 7.71 (1H, d, J=7.4Hz), 8.14 (1H, d, J=7.4Hz), 8.29 (1H, s), 8.40-8.70 (2H, m), 9.36 (2H, br), 9.52 (2H, br)

【0283】実施例118

2-[4-[(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル]メトキシ]フェニル]-3-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.05 (4H, br), 2.25-2.43 (3H), 3.00-4.50 (8H), 6.95 (2H), 7.30 (3H), 7.70 (1H, d), 8.10 (1H, d), 8.2

5 (1H, s), 8.60 (1H, s), 9.20-9.60 (5H, m)

【0284】実施例119

2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジニル)オキシ]フェニル]-3-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸 二塩酸塩

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.65-2.10 (4H, m), 2.32 (3H, s), 3.20-4.00 (7H, m), 4.60-4.70 (1H, m), 6.96 (2H, d, J=8.3Hz), 7.30 (3H, m), 7.69 (1H, d, J=8.3Hz), 8.10 (1H, d, J=8.3Hz), 8.26 (1H, s), 8.95 (1H, s), 9.32 (2H, br), 9.52 (2H, br)

【0285】実施例120

2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジニル)オキシ]フェニル]-3-(6-アミノ-1-エチル-2-インドリル)プロピオン酸 二塩酸塩

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.30 (3H, t, J=7.0Hz), 1.73-2.10 (4H, m), 2.31 (3H, s), 3.10 (1H, m), 3.30-3.80 (5H), 4.05 (1H, t), 4.30 (2H, m), 4.70 (1H, br), 6.38 (1H, s), 6.97 (2H, d, J=8.5Hz), 7.37 (2H, d, J=8.5Hz), 7.48 (1H, d, J=8.3Hz), 7.61 (1H, d, J=8.3Hz), 8.14 (1H, s), 8.86 (1H, br), 9.15-9.50 (5H, m)

【0286】実施例121

3-(7-アミノ-2-ナフチル)-2-[4-[(3S)-1-プロパンイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.03 (3H, m), 2.00-4.10 (11H, m), 5.10 (1H, br), 6.80 (2H, d, J=8.0Hz), 7.26 (2H, d, J=8.0Hz), 7.30-8.10 (5H, m), 8.33 (1H, s), 8.40-8.70 (1H), 9.00-10.00 (5H)

【0287】実施例122

3-(7-アミノ-2-ナフチル)-2-[4-[(3S)-1-ブタンイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.60-4.00 (16H), 5.00 (1H, br), 6.79 (2H, d, J=8.0Hz), 7.21 (2H, d, J=

8.0 Hz), 7.30-8.10 (5H, m), 8.34 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.40-8.70 (1H), 9.00-10.00 (5H)

【0288】実施例123

3-(7-アミノ-2-ナフチル)-2-[4-[(3S)-1-ベンズイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩
固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.00-4.10 (9H), 4.90 (0.5H, br), 5.20 (0.5H, br), 6.70-8.10 (14H, m), 8.32 (1H, s), 9.10-9.50 (4H)

【0289】実施例124

2-[4-[(3R)-1-アセトイミドイル-3-ピペリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸 二塩酸塩

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.60-2.00 (4H, m), 2.11 (1.5H, s), 2.33 (1.5H, s), 3.00-4.10 (7H, m), 4.60-4.80 (1H, br), 6.91 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.31 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.50-8.40 (6H, m), 8.60-9.00 (1H), 9.20-9.70 (5H)

【0290】実施例125

2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル)メトキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.25-1.45 (2H, m), 1.8-1.9 (2H, m), 2.0-2.2 (1H, br), 2.31 (3H, s), 3.05-3.25 (2H, m), 3.82 (2H, d, J=6.4 Hz), 3.9-4.3 (3H, m), 6.87 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.61 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.8-7.9 (2H, m), 7.95 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.07 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.45 (1H, s), 8.86 (1H), 9.44 (3H), 9.65 (2H)

【0291】実施例126

3-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(3S)-1-(N-メチルアセトイミドイル)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

3-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩 2.0 g を水 10 ml とアセトニトリル 10 ml に溶解し、攪拌下 2 規定水酸化ナトリウム水溶液で pH 8.5 に保ちながらザ・ジ

ャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリーの方法

[The Journal of Organic Chemistry, 33, 1679-1681, 1968] によって合成したエチル(N-メチル)アセトイミデート塩酸塩 20 g を少量ずつ加えた。溶媒を留去し、残留物をジクロロメタンで洗浄してアセトニトリルと水の混合物を溶出溶媒とするハイボラスポリマー型合成吸着剤(スチレン-ジビニルベンゼン重合体: ダイヤイオン HP-20)のカラムクロマトグラフィーに付し脱塩を行い、更にオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相系高速液体クロマトグラフィーに付し精製した。目的物を含むフラクションを濃縮し、強塩基性イオン交換樹脂(日本錬水 ダイヤイオン SA-10)の C1 型に通じ濃縮乾固して固体標題化合物 370 mg を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.00-2.44 (2H, m), 2.30 (1.5H), 2.33 (1.5H), 2.98 (3H), 3.06-4.20 (7H, m), 5.00-5.40 (1H, br), 6.92 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.28 (1H, s), 7.33 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.72 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.06 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.28 (1H, s), 8.80-9.20 (1H, br), 9.23 (2H, br), 9.50 (2H, br)

【0292】実施例127

3-(5-アミノ-2-ベンゾフラニル)-2-[4-[(2R)-2-アミノ-1-ブチル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 エチルエステル 1.1 g、(2R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-ブタノール 1.24 g、及びトリフェニルホスフィン 1.72 g のテトラヒドロフラン 300 ml 溶液にアゾジカルボン酸 ジエチルエステル 1.14 g を加え 18 時間室温で攪拌した。更に、(2R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-ブタノール 0.83 g、及びトリフェニルホスフィン 1.2 g 及びアゾジカルボン酸 ジエチルエステル 0.76 g を追加し 18 時間室温で攪拌した。反応液を濃縮乾固し、残留物をトルエンと酢酸 エチルエステルの混合物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色油状の 2-[4-[(2R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-ブチル]オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸 エチルエステル 660 mg を得た。上記により得た 2-[4-[(2R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-ブチル]オキシ]フェニル]-3-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル)プロピオン酸 エチルエステル 660 mg を実施例 57 と

同様に処理、精製し固体の標題化合物78mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.04 (3H, t), 1.70 (2H), 3.0-4.2 (6H), 6.71 (1H, s), 6.99 (2H, d), 7.27 (2H, d), 7.72 (2H, s), 8.07 (1H, s), 8.3 (3H, br), 9.34-9.40 (4H)

【0293】実施例128

3-(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル)-2-[4-[(2S)-2-アミノ-1-ブチル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩 (2R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-ブタノールに換えて(2S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-ブタノールを用い、実施例127と同様に処理、精製することにより固体の標題化合物620mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.04 (3H, t), 1.70 (2H), 3.0-4.2 (6H), 6.68 (1H, s), 6.96 (2H, d), 7.24 (2H, d), 7.70 (2H, s), 8.05 (1H, s), 8.4 (3H, br), 9.40 (4H, br)

【0294】実施例129

3-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-4-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)酪酸 二塩酸塩
エタノール50mlに塩化チオニル1mlを滴下後、室温攪拌下4-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-3-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]酪酸 二塩酸塩1.0gを加え、1時間加熱還流した。冷却後、溶媒を留去し、良く減圧乾燥して4-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-3-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]酪酸 エチルエステル 二塩酸塩を得た。このエステル体をテトラヒドロフラン20mlに溶解し、氷冷攪拌下トリエチルアミン、ついでエチルアセトイミデート塩酸塩360mgを加え、1時間攪拌した。溶媒留去後、残留物をハイポラスポリマー型合成吸着剤(スチレン-ジビニルベンゼン重合体:ダイヤイオンHP-20)のカラムクロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、濃縮乾固した。残渣を2規定塩酸50mlに溶解し、1時間加熱還流した。溶媒留去後、残留物をハイポラスポリマー型合成吸着剤(スチレン-ジビニルベンゼン重合体:ダイヤイオンHP-20)のカラムクロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し、濃縮乾固することにより固体の標題化合物850mg

を得た。

固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.0-2.45 (2H, m), 2.32 (3H, d), 2.5-2.9 (2H, m), 3.1-4.0 (7H, m), 5.1-5.35 (1H, m), 6.92 (2H, d), 7.30 (2H, d), 7.8 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.37 (1H, s), 8.6-8.9 (1H, m), 9.30-9.80 (5H)

10 FAB MS (m/z): 465

実施例129と同様の方法に従い、実施例130の化合物を合成した。

【0295】実施例130

2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(6-アミジノ-1-エチル-2-インドリル)プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.35 (3H, t), 2.37 (3H), 4.10-4.40 (1H, m), 6.42 (1H, s), 7.00 (2H, d), 7.45 (2H, d), 7.60 (2H, m), 8.30 (1H, s), 8.70 (1H, br), 9.25-9.80 (5H)

【0296】実施例131

3-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-2-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸 二塩酸塩

30 3-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-2-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸 エチルエステル2.0gをエタノール100mlに溶解し、氷冷攪拌下に塩化水素を吹き込み飽和して室温で18時間放置した。溶媒を留去後残留物を13%のアンモニアを含むエタノール100mlに溶解し、18時間放置した。溶媒を留去し、残留物をハイポラスポリマー型合成吸着剤(スチレン-ジビニルベンゼン重合体:ダイヤイオンHP-20)のカラムクロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出、2-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-3-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル 二塩酸塩1.1gを得た。この1.1gをエタノール15mlに溶解しエチルアセトイミデート塩酸塩566mg、ついでトリエチルアミン694mgを加え室温で18時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物を2規定塩酸50mlに溶解して30分加熱還流した。冷後溶媒を留去し、残留物をハイポラスポリマー型合成吸着剤(スチレン-ジビニルベンゼン重合体:ダイヤイオンHP-20)のカラム

クロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出、ついでオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相系高速液体クロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し目的物のフラクションに希塩酸を加えて濃縮乾固することにより固体の標題化合物490mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.1-2.4 (2H, m), 2.22 (1.5H), 2.29 (1.5H), 3.08 (1H, dd, $J=13.7$ and 7.8 Hz), 3.30-4.00 (5H, m), 4.36 (1H), 5.00-5.20 (1H), 6.80-6.90 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.72 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.15 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.32 (1H, s), 8.58 (0.5H), 8.66 (0.5H), 9.32 (2H, br), 9.38 (0.5H), 9.45 (0.5H), 9.50 (2H, br)

実施例131と同様の方法により実施例132~137の化合物を合成した。

【0297】実施例132

2-[4-[(3R)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.00-2.40 (5H, m), 2.90-4.10 (7H, m), 5.20 (1H, br), 6.93 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.33 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.56 (1H, d), 7.70-8.20 (4H, m), 8.45 (1H, s), 8.50-8.80 (1H), 9.45 (3H, br), 9.63 (2H, br)

【0298】実施例133

2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.50-2.10 (4H, m), 2.31 (3H, s), 3.00-4.20 (7H, m), 4.60-4.80 (1H, m), 6.95 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.31 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.50-8.50 (6H, m), 8.93 (1H), 9.45 (3H, br), 9.62 (2H, br)

【0299】実施例134

3-(7-アミジノ-2-ナフチル)-2-[4-[(1-プロパンイミドイル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.15 (3H,

t), 1.73 (2H, br), 2.03 (2H, br), 2.61 (2H, q), 3.15 (1H, m), 3.45-3.85 (5H, m), 3.98 (1H, t), 4.68 (1H, m), 6.95 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.60-8.10 (6H, m), 8.79 (1H), 9.23 (1H, br), 9.26 (2H, br), 9.53 (2H, br)

【0300】実施例135

3-(7-アミジノ-2-ナフチル)-2-[4-[(1-ブタンイミドイル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.96 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.57 (2H, m), 1.71 (2H, br), 2.03 (2H, br), 2.52 (2H, t), 3.18 (1H, m), 3.40-3.90 (5H), 4.00 (1H, t), 4.68 (1H, br), 6.96 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.60-8.40 (6H, m), 8.86 (1H), 9.32 (3H, br), 9.58 (2H, br)

【0301】実施例136

2-[4-[(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル]メトキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.90-2.60 (7H, m), 3.00-4.70 (8H, m), 6.92 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.31 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.80-8.10 (5H, m), 8.45 (1H, s), 8.50-8.70 (1H), 9.10-9.60 (5H, br)

【0302】実施例137

2-[4-[(2R, 4S)-1-アセトイミドイル-2-メチル-4-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.35 (3H, m), 2.27 (1.5H, s), 2.37 (1.5H, s), 5.10-5.50 (1H, br), 7.00 (2H, d), 7.10-8.70 (6H, m), 9.10-9.60 (6H, br)

FAB MS (m/z): 465 ($M^+ + 1$)

【0303】実施例138

3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(2S)-5-オキソ-2-ピロリジニル]メトキシ]フェニル]プロピオン酸 塩酸塩

a) 2-[4-[(2S)-1-tert-ブトキシ

カルボニル-5-オキソ-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]-3-(5-シアノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸 エチルエステル3.2gをエタノール50mlとジクロロメタン50mlの混合物に溶解し、この溶液に氷冷攪拌下塩化水素を吹き込み飽和させた。反応混合物を5℃で48時間放置した。溶媒を留去後、得られた残留物をアンモニア13%(w/v)を含むエタノール100mlに溶解し、室温で24時間放置した。溶媒を留去して3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(2S)-5-オキソ-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル 塩酸塩を得た。このエステル体をテトラヒドロフラン30mlと水30mlの混液に溶解し、この混合物に2-(tert-ブトキシカルボニルイミノ)-2-フェニルアセトニトリル1.6g及び1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン2mlを加え、室温で24時間攪拌した。反応液を酢酸エチルエステルで抽出し、乾燥後溶媒を留去して得られる残留物を、クロロホルムとメタノールの混合物を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、固体の3-[5-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノイミノメチルベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(2S)-5-オキソ-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル2.4gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.18 (3H, t), 1.58 (9H, s), 1.80-2.50 (4H, m), 3.28 (1H, dd), 3.70 (1H, d), 3.80-4.50 (6H, m)

b) a項で得た3-[5-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノイミノメチルベンゾ[b]チエン-2-イル)-2-[4-[(2S)-5-オキソ-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]プロピオン酸 塩酸塩2.4gをテトラヒドロフラン30mlに溶解し、この溶液に水酸化ナトリウム200mgの水5ml溶液を加えて72時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残留物を濃塩酸10ml溶解し1時間室温で攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣をハイポラスポリマー型合成吸着剤(スチレン-ジビニルベンゼン重合体:ダイヤイオンHP-20)のカラムクロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出した。目的物を含む部分に塩酸を加え濃縮乾固し、標題化合物1.1gを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.70-2.30 (4H, m), 6.90 (2H, d), 7.29 (2H, d), 7.30 (1H, s)

FAB MS (m/z): 438 (M⁺+1)

【0304】実施例139

2-[2-[4-[(4-イミダゾリル)メトキシ]フェニル]エチル]-5-ベンゾフランカルボキサミジン

二塩酸塩

2-[2-[4-[(1-トリチル-4-イミダゾリル)メトキシ]フェニル]エチル]-5-ベンゾフランカルボニトリル3.53gをエタノール150mlとジクロロメタン100mlの混合物に溶解したものの中へ、氷冷攪拌下塩化水素を吹き込み飽和させ、室温にて24時間放置した。溶媒を留去し得られた残留物を、アンモニア15%(w/v)を含有するエタノール溶液に溶解し、室温で80時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物を蟻酸100mlと濃塩酸2mlの混合物に溶解し、6時間攪拌した。蟻酸を留去して得られた残留物を熱水に溶解し、不溶物をろ去した。得られたろ液を濃縮乾固し、ハイポラスポリマー型合成吸着剤(スチレン-ジビニルベンゼン重合体:ダイヤイオンHP-20)のカラムクロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出した。目的物を含む部分を濃縮して得られる残渣を、オクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相系高速液体クロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し目的物のフラクションに希塩酸を加えて乾固することにより淡黄色固体の標題化合物730mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.95 (4H, m), 5.12 (2H, s), 6.72 (1H, s), 6.94 (2H, d, J=8.7Hz), 7.20 (2H, d, J=8.7Hz), 7.72 (2H, s), 7.75 (1H, s), 8.08 (1H, s), 9.13 (3H, br), 9.38 (2H, br)

【0305】実施例140

2-[2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]エチル]-6-インドールカルボキサミジン 二塩酸塩

2-[2-[4-[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]エチル]-6-インドールカルボニトリル650mgのエタノール100mlとジクロロメタン30ml溶液に、氷冷攪拌下塩化水素を吹き込み飽和させ、室温にて24時間放置した。溶媒を留去し得られた残留物を、アンモニア11%(w/v)を含有するエタノール溶液に溶解し、室温で24時間攪拌した。溶媒留去後得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相系高速液体クロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し目的物のフラクションに希塩酸を加えて乾固することにより結晶の標題化合物90mgを得た。

mp 229-233℃

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.95-2.35 (2H, m), 5.00-5.30 (1H, br), 6.36 (1H, s), 6.80-7.80 (7H, m), 8.00 (1H, s), 9.30-9.60 (6H, br)

実施例140と同様の方法により実施例141~148の化合物を合成した。

【0306】実施例141

2-[3-ヒドロキシ-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] プロピル]-6-インドールカルボキサミジン 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.97-2.30 (2H, m), 2.9-4.60 (9H, m), 5.00-5.20 (1H, br), 6.22 (1H, s), 6.90 (2H, d), 7.18-7.70 (2H, m), 7.96 (1H, s), 9.10-9.90 (6H, br), 11.05 (1H, s)

【0307】実施例142

2-[2-[4-[(2-ピラジニル) アミノ] カルボニル] フェニル] エチル]-5-ベンゾフランカルボキサミジ 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.20 (4H, s), 6.78 (1H, s), 7.08 (1H, br), 7.48 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.80 (2H, s), 8.03 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.12 (1H, s), 8.40-8.60 (2H, m), 9.25 (2H, br), 9.39 (3H, br), 11.05 (1H, s)

【0308】実施例143

2-[2-[4-[(1-イミダゾリル) メチル] フェニル] エチル]-5-ベンゾフランカルボキサミジン 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.10 (4H, s), 5.45 (2H, s), 6.72 (1H, s), 7.24 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.40 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.66 (1H, s), 7.72 (2H, s), 7.80 (1H, s), 8.12 (1H, s), 9.30 (2H, br), 9.45 (3H, br)

【0309】実施例144

2-[2-[4-[(4-メチル-1-ピベラジニル) カルボニル] フェニル] エチル]-5-ベンゾフランカルボキサミジン 二塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.80 (3H, s), 4.09 (4H, s), 3.10 (4H, br), 4.00 (4H, br), 6.74 (1H, s), 7.36 (4H, s), 7.74 (2H, s), 8.12 (1H, s), 9.28 (2H, br), 9.48 (2H, br)

【0310】実施例145

3-[3-[4-[(3S)-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] プロピル]-5-ベンゾフランカルボ

キサミジン 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.10 (4H, m), 2.70 (4H, m), 3.30 (4H), 5.07 (1H, br), 6.90 (2H, d), 7.15 (2H, d), 7.79 (2H, s), 8.00 (1H, s), 8.23 (1H, s), 9.20-9.80 (6H, br)

【0311】実施例146

2-[[4-[(4-ビベリジニル) オキシ] フェニル] メチル]-5-ベンゾフランカルボキサミジン 二塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.70-2.20 (2H, m), 2.70-3.30 (4H, m), 4.14 (2H, s), 4.60-4.80 (1H, m), 6.79 (1H, s), 6.97 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.26 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.74 (2H, s), 8.13 (1H, s), 9.30 (2H, br), 9.44 (2H, br), 9.00-9.60 (2H, br)

【0312】実施例147

2-[2-[4-[(3S)-1-アセチル-3-ピロリジニル) オキシ]-3-ヒドロキシフェニル] エチル]-5-ベンゾフランカルボキサミジン 塩酸塩
mp 175-176°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.80-2.20 (5H, m), 2.70-3.80 (8H, m), 4.88 (1H, br), 6.60 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.77 (1H, s), 6.82 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.08 (1H, s), 8.90-8.98 (1H), 9.23 (2H, br), 9.40 (2H, br)

【0313】実施例148

2-[2-[4-[[4-(N-アセチル) アミノ] メチルシクロヘキシル] メトキシ] フェニル] エチル]-5-ベンゾフランカルボキサミジン 塩酸塩

固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.70-2.00 (10H, m), 1.83 (3H, s), 2.75-3.20 (6H, m), 3.70 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 6.64 (1H, s), 6.77 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.15 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.65-7.68 (3H), 8.04 (1H, s), 9.00 (2H, br), 9.31 (2H, br)

【0314】実施例149

2-[2-[4-[(3S)-1-ホルムイミドイル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] エチル]-5-

ベンゾフランカルボキサミジン 二塩酸塩

a) 参考例114と同様の方法に従い、2-[2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] エチル]-5-ベンゾフランカルボニトリルを合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.66 (9H, s), 3.04 (4H, s), 3.30-3.70 (4H, br), 4.85 (1H), 6.40 (1H, s), 6.80 (2H, d), 7.12 (2H, d), 7.52 (2H, s), 7.82 (1H, s)

b) a項で得た2-[2-[4-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] エチル]-5-ベンゾフランカルボニトリル1.66gを実施例140と同様の方法により処理、精製し2-[2-[4-[((3S)-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] エチル]-5-ベンゾフランカルボキサミジン 二塩酸塩800mgを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.90-2.30 (2H, m), 3.06 (4H, br), 3.00-3.80 (4H, br), 5.08 (1H, br), 6.73 (1H, s), 6.88 (2H, d), 7.19 (2H, d), 7.74 (2H, s), 8.11 (1H, s), 9.26 (2H, br), 9.47 (2H, br)

c) b項で得た2-[2-[4-[((3S)-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] エチル]-5-ベンゾフランカルボキサミジン 二塩酸塩1.0gを水15mlに溶解し、氷冷攪拌下、1規定水酸化ナトリウム水溶液で反応液がpH8を維持するように調整しながら、フェニルメチルメタンイミダート 塩酸塩1.83gを加えた。氷冷下に20分攪拌し、希塩酸で反応液をpH2.0に調整し、ジエチルエーテルで洗浄した後濃縮乾固した。残留物をアセトニトリルと水の混合物を溶離液とするハイボラス ポリマー型合成吸着剤(スチレン-ジビニルベンゼン重合体: ダイヤイオンHP-20)にて精製し、固体の標題化合物0.76gを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.80-2.60 (2H, m), 3.08 (4H, br), 3.20-4.00 (4H, br), 5.14 (1H, br), 6.80 (1H, s), 6.92 (2H, d), 7.25 (2H, d), 7.76 (1H, d), 7.86 (1H, d), 8.21 (1H, s), 8.40 (1H, br), 9.08 (1H, br), 9.18 (2H, br), 9.57 (3H, br)

【0315】実施例150

2-[2-[3-ヒドロキシ-4-[((3S)-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] エチル]-5-ベンゾフランカルボキサミジン 二塩酸塩

2-[2-[4-[((3S)-1-アセチル-3-ピロリジニル) オキシ]-3-ヒドロキシフェニル] エチル]-5-ベンゾフランカルボキサミジン 塩酸塩1.0gを6規定塩酸30mlに溶解し、4時間加熱還流した。溶媒を留去し得た残渣を、ハイボラスポリマー型合成吸着剤(スチレン-ジビニルベンゼン重合体: ダイヤイオンHP-20)のカラムクロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶媒で流出することにより標題化合物320mgを得た。

固体
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.90-2.20 (2H, m), 2.70-3.50 (8H, m), 5.08 (1H, br), 6.66 (1H, dd, J=9.0 and 1.8Hz), 6.80 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.76 (2H, s), 8.12 (1H, s), 9.26 (2H, br), 9.44 (2H, br), 9.74 (2H, br)

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.90-2.20 (2H, m), 2.70-3.50 (8H, m), 5.08 (1H, br), 6.66 (1H, dd, J=9.0 and 1.8Hz), 6.80 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.76 (2H, s), 8.12 (1H, s), 9.26 (2H, br), 9.44 (2H, br), 9.74 (2H, br)

実施例150と同様の方法により実施例151の化合物を合成した。

【0316】実施例151

2-[2-[4-[(4-アミノメチルシクロヘキシル) メトキシ] フェニル] エチル]-5-ベンゾフランカルボキサミジン 二塩酸塩

固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.80-2.00 (10H, m), 2.90-3.20 (4H, m), 3.73 (4H, m), 6.72 (1H, s), 6.79 (2H, d, J=8.5Hz), 7.14 (2H, d, J=8.5Hz), 7.73 (2H, s), 8.07 (3H, br), 9.18 (2H, br), 9.38 (2H, br)

【0317】実施例152

[2-[2-(5-アミノ-2-ベンゾフラニル) エチル]-5-[((3S)-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] オキシ酢酸 二塩酸塩

[5-[((3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル) オキシ]-2-[2-(5-シアノ-2-ベンゾフラニル) エチル] フェニル] オキシ酢酸 メチルエステル1.6gをエタノール100mlに溶解し、氷冷攪拌下に塩化水素を通じ飽和した。室温まで昇温し、18時間放置した。溶媒を留去し、得られた残留物をエタノール20mlに溶解し、攪拌下5規定水酸化ナトリウム水溶液中へ滴下し10分間攪拌した。反応液に塩化ナトリウムを飽和させた後、クロロホルム(200ml, 100ml, 100ml)で抽出し、炭酸カリウムと硫酸マグネシウムの混合物で乾燥した。溶媒を留去し残留物をエタノール50mlに溶解し、塩化アンモニウム1.0gを加えさらにアンモニアを12%含有するエタノール溶液200mlを加えて96時間攪拌した。溶媒を留去し得られた残留物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相系高速液体クロマトグラフィーに付し、水とアセトニトリルの混合溶

10

20

30

40

50

媒で溶出し目的物のフラクションに希塩酸を加えて濃縮乾固することにより、粉末の標題化合物0.7gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.96-2.32 (2H, br), 2.80-3.60 (8H, br), 4.75 (2H, s), 5.10 (1H, br), 6.48 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.51 (1H, s), 6.76 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.74 (2H, s), 8.10 (1H, s), 9.27 (2H, br), 9.42 (2H, br), 9.00-10.20 (2H, br)

【0318】実施例153

[2-[2-(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル)エチル]-5-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシフェニル]オキシ酢酸 エチルエステル 二塩酸塩
[2-[2-(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル)エチル]-5-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシフェニル]オキシ酢酸 二塩酸塩0.65gをエタノール50mlに溶解し、氷冷下塩化チオニル0.2mlを加えて室温で18時間攪拌した。反応液を濃縮乾固し、一度水に溶解して再び濃縮乾固して固体の標題化合物0.65gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.20 (3H, t), 2.11 (2H, br), 3.30 (4H, br), 4.20 (2H, q), 4.84 (2H, s), 5.08 (1H, br), 6.53 (2H, s), 6.*

*7.5 (1H, s), 7.10 (1H, d), 7.72 (2H, s), 8.07 (1H, s), 9.18 (2H), 9.38 (2H), 9.66 (2H, br)
実施例153と同様の方法に従い実施例154の化合物を合成した。

【0319】実施例154

[2-[2-(5-アミジノ-2-ベンゾフラニル)エチル]-5-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシフェニル]オキシ酢酸 n-ブチルエステル二塩酸塩 固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.85 (3H, t), 1.50 (4H, m), 2.09 (2H, br), 3.00-3.40 (8H, m), 4.13 (2H, t), 4.87 (2H, s), 5.08 (1H, s), 6.54 (2H, s), 6.76 (1H, s), 7.10 (1H, d), 7.74 (2H, s), 8.09 (1H, s), 9.25 (2H), 9.40 (2H), 9.77 (2H, br)

20 試験例1

水に対する溶解性の測定

試料の一定量に、水の一定量を加えて25℃で10分間振盪した。結果を表1に示す

【0320】

【表1】

化 合 物	水に対する溶解性
D A B E	5 m g / 1 m l 以下
実施例21の化合物	4 5 0 m g / 1 m l 以上
実施例23の化合物	6 0 0 m g / 1 m l 以上
実施例28の化合物	5 0 0 m g / 1 m l 以上
実施例52の化合物	2 0 0 m g / 1 m l 以上
実施例85の化合物	4 5 0 m g / 1 m l 以上
実施例118の化合物	4 0 0 m g / 1 m l 以上
実施例129の化合物	4 5 0 m g / 1 m l 以上
実施例133の化合物	3 5 0 m g / 1 m l 以上

【0321】試験例2

抗血液凝固作用の測定

ヒト血液から、遠心分離器にて血漿を分離させた。その血漿100 μ lに検体の生理食塩水溶液100 μ lあるいは生理食塩液100 μ lを加え37℃で2分間静置した。これにあらかじめ37℃に保温した塩化カルシウムの0.02モル100 μ lを加え、クロテック(三光純

薬社製)を用いて凝固時間を測定した。生理食塩液のみ加えた場合の凝固時間をコントロールとし、コントロールの凝固時間を二倍に延長する検体の濃度(CT2と略す)を求め、これを抗血液凝固作用の指標とした。代表的な化合物の抗血液凝固作用を表2に示す。

【0322】試験例3

50 活性化血液凝固第X因子(FXa)阻害作用の測定

155

検体の生理食塩水溶液180 μ l、pH8.4のトリス-塩酸緩衝液200 μ l及び1ミリモルS-2222（第一化学）水溶液100mlを混合し、37℃でインキュベートした中に、0.6ユニット/mlのヒト活性化血液凝固第X因子のpH7.45のトリス-塩酸緩衝生理食塩液（TBS）20 μ lを加え15分間おく。60%酢酸100 μ lを加えたのち吸光度を測定した。検体の代わりに生理食塩液のみを加えたものをブランクとし、60%酢酸を活性化血液凝固第X因子より先に加えたものをコントロールとした。50%阻害する時の検体濃度を求め（IC₅₀と略す）、活性化血液凝固第X因子阻害作用の指標とした。代表的な化合物の抗活性化血液凝固第X因子作用を表2に示す。

【0323】試験例4

トロンビン阻害作用の測定

*

156

*フィブリノーゲン（タイプ1：第一化学）の6mg/ml、pH7.45のトリス-塩酸緩衝生理食塩液（TBS）溶液100 μ l及び生理食塩液100 μ lに37℃で各種濃度のトロンビン（トロンビン局所用：三共）のpH7.45トリス-塩酸緩衝生理食塩液（TBS）溶液100 μ lを加え凝固時間をクロテック（三光純薬社製）を用いて測定し検量線を作成した。生理食塩液の代わりに検体の生理食塩水溶液100 μ lを加え凝固時間を測定し、阻害%を求めた。阻害%並びに検体濃度より50%阻害する時の検体濃度を求め（IC₅₀と略す）を求め、トロンビン阻害作用の指標とした。代表的な化合物のトロンビン阻害作用を表2に示す。

【0324】

【表2】

	抗血液凝固作用 CT2 (μ M)	FXa阻害作用 IC ₅₀ (μ M)	トロンビン 阻害作用 IC ₅₀ (μ M)
DABE	1.6	0.095	5
実施例48の化合物	0.32	0.032	9.0
実施例50の化合物	0.18	0.013	>400
実施例52の化合物	0.49	0.041	>2000
実施例55の化合物	3	0.36	50
実施例77の化合物	1.45	0.17	190
実施例104の化合物	5	0.6	>600
実施例116の化合物	1.1	0.1	370
実施例117の化合物	0.8	0.16	26
実施例118の化合物	0.54	0.044	29
実施例119の化合物	0.23	0.045	170
実施例120の化合物	0.3	0.011	2.5
実施例129の化合物	0.64	0.086	230
実施例130の化合物	0.35	0.054	6.8
実施例131の化合物	2.3	0.56	100
実施例133の化合物	0.3	0.018	250

【0325】表2に示すごとく従来知られていたDABEに比べ、本発明の化合物はFXaを特異的に阻害して強い抗血液凝固作用を示した。

【0326】試験例5

経口投与での抗血液凝固作用の測定

麻酔下のウィスター系雄ラットに体重1kg当り10mlの水に溶解した検体を投与し、経時的に採血して血漿を分離、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）を測定した。同様に水だけを投与した場合のAPTTを測定しコントロールとした。検体投与時とコントロ

ールのAPTTの比を抗血液凝固作用の指標とした。代表的な化合物の経口投与での抗血液凝固作用を表3に示す。

*【0327】
【表3】

*

化 合 物 (投与量)	検体投与時APTT/コントロールAPTT			
	0.5時間	1時間	2時間	4時間
実施例52の化合物 (100mg/kg)	1.63	1.52	1.48	1.28
実施例55の化合物 (100mg/kg)	1.46	1.42	1.41	1.18
実施例70の化合物 (100mg/kg)	1.40	1.28	1.21	1.09
実施例104の化合物 (100mg/kg)	1.24	1.22	1.17	1.14
実施例118の化合物 (100mg/kg)	1.68	1.64	1.57	1.42
実施例120の化合物 (100mg/kg)	4.07	3.96	3.37	2.19
実施例130の化合物 (100mg/kg)	2.69	3.60	2.41	1.66
実施例133の化合物 (100mg/kg)	2.12	2.18	1.69	1.39

【0328】表3に示すごとく本発明化合物の経口投与により、明確な凝固時間の延長作用が認められた。

【0329】試験例6

ラット経口単回投与毒性試験

生後6週齢のSD系雄ラット2匹に、1匹当り実施例52の化合物2000mg/kgを蒸留水に溶解し、単回経口投与して14日間観察したところ死亡は観察されなかった。

※【0330】試験例7

ラット経口反復投与毒性試験

生後5週齢のSD系雄ラット5匹に、1匹当り検体800mg/kgを蒸留水に溶解し、1日1回、10日間反復経口投与して死亡数を観察した。その結果を表4に示す。

※【0331】

【表4】

化 合 物	投与匹数	死亡数
実施例21の化合物	5	0
実施例28の化合物	5	0
実施例52の化合物	5	0
実施例78の化合物	5	0
実施例103の化合物	5	0

【0332】試験例8

ラット動静脈シャントモデルにおける経口投与での血栓形成抑制効果

経口投与における血栓形成抑制効果を、トロンボシスリサーチ[Thrombosis Research, 50

54, 399-410, 1989]の方法の変法により測定した。すなわち、精製水に溶解した検体をウィスター系雄ラットに経口投与し、15分後に麻酔をした。このラットの頸動脈の心臓側に動脈クリップを装着し血流を遮断し、生理食塩液を満たしたシャント(全長21c

mのポリエチレンチューブ〔ヒビキ5号、外径5／3mm〕内に、直径0.17mm、全長20cmの銅線1本を留置し、両端に長さ3cmのポリエチレンチューブ〔ヒビキ3号、外径1mm〕を3mmのシリコンチューブにより結合したもの〕の一端を挿入固定し、他端を頸静脈に挿入固定した。検体投与30分後、動脈クリップをはずしてシャント内に血液を流した。血流再開通7分後、ポリエチレンチューブ内から形成した血栓とともに銅線を取りだし、生理食塩液10mlで洗浄した後、銅*

＊線上に生じた血栓量をタンパク量としてジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー (Journal of Biological Chemistry, 193, 265-275, 1951)の方法により定量した。検体の代わりに精製水のみを投与したときの血栓量をコントロールの値とし、検体投与時の血栓形成抑制率を表5に示した。

【0333】

【表5】

化合物	投与量 (mg/kg)	血栓量 (μ g)	血栓形成抑制率 (%)
精製水	—	890 \pm 102	—
実施例52の化合物	10 30	585 \pm 85* 356 \pm 51*	34 60

mean \pm S.E. (n=6)

* p<0.05 (対コントロール)

【0334】表5に示すごとく経口投与により有意な血※ ※栓形成抑制効果が認められた。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	片内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/215		8413-4C		
31/235		8413-4C		
31/40	A C B	7252-4C		
31/445		7252-4C		
C 0 7 C 323/31		7419-4H		
323/32		7419-4H		
C 0 7 D 207/12		7019-4C		
211/46		9165-4C		
307/84				
333/68				
403/12	2 0 7	8829-4C		
	2 0 9	8829-4C		
405/12		8829-4C		
409/12		8829-4C		
417/12		9051-4C		

(72)発明者 横山 幸夫
東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成11年(1999)6月29日

【公開番号】特開平5-208946

【公開日】平成5年(1993)8月20日

【年通号数】公開特許公報5-2090

【出願番号】特願平4-292892

【国際特許分類第6版】

C07C 257/18

A61K 31/155

31/165

31/19

31/195

31/215

31/235

31/40 ACB

31/445

C07C 323/31

323/32

C07D 207/12

211/46

307/84

333/68

403/12 207

209

405/12

409/12

417/12

【F I】

C07C 257/18

A61K 31/155

31/165

31/19

31/195

31/215

31/235

31/40 ACB

31/445

C07C 323/31

323/32

C07D 207/12

211/46
 307/84
 333/68
 403/12 207
 209
 405/12
 409/12
 417/12

【手続補正書】

【提出日】平成10年3月31日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

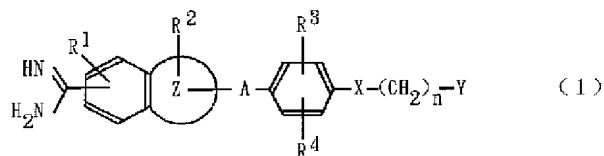
【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

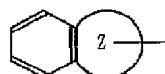
【請求項1】 一般式(1)

【化1】



〔式中、 R^1 は水素原子又は低級アルコキシ基を示し、 R^2 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基又はアルコキシカルボニルアルキル基を示し、 R^3 は水素原子、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシアルコキシ基又はアルコキシカルボニルアルコキシ基を示し、 R^4 は水素原子、水酸基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示し、 n は0～4の数を示し、 A は1～2個のヒドロキシアルキル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキルもしくはアルコキシカルボニルアルキル基が置換していてもよい炭素数1～4のアルキレン基を示し、 X は単結合、酸素原子、硫黄原子又はカルボニル基を示し、 Y は置換基を有していてもよい飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基もしくは環状炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基又は置換基を有していてもよいアミノアルキル基を示し、

【化2】

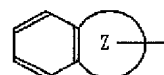


で示される基は、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾ

チエニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ナフチル、テトラヒドロナフチル及びインダニルより選ばれる基を示す〕で表わされる芳香族アミジン誘導体又はその塩。

【請求項2】

【化3】



で示される基が、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、インドリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ナフチル及びテトラヒドロナフチルより選ばれる基からなる請求項1記載の芳香族アミジン誘導体又はその塩。

【請求項3】 Y が、低級アルキル、低級アルカノイル、カルバモイル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、ホルムイミドイル、アルカノイミドイル、ベンズイミドイル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルキルカルボニルアルキル、アミノアルキル、アルカノイルアミノ、アルカノイルアミノアルキル、イミノ及びアルコキシカルボニルイミノ基から選ばれる置換基を有していてもよい飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基もしくは環状炭化水素基；又はアミノ部分に低級アルキル、ピロリジニル、ピラジル、カルバモイル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、低級アルカノイル、ホルムイミドイル、アルカノイミドイル、ベンズイミドイル及びアルコキシカルボニル基から選ばれる置換基を有していてもよいアミノ基又はアミノアルキル基を示すものである請求項1又は2記載の芳香族アミジン誘導体又はその塩。

【請求項4】 飽和又は不飽和の5～6員環の複素環式基が、ヘテロ原子として1～2個の窒素原子又は酸素原子を含むものである請求項1～3のいずれか1項記載の芳香族アミジン誘導体又はその塩。

【請求項5】 $2-[4-[(1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸$ 又はその塩。

【請求項6】 $(+)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン$

酸又はその塩。

【請求項7】 (2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項8】 (2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸 塩酸塩 5水和物

【請求項9】 (2R)-2-[4-[(3R)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項10】 2-[4-[(1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項11】 (+)-2-[4-[(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項12】 2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項13】 (+)-2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル]-3-

*-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項14】 3-(7-アミジノ-2-ナフチル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステル又はその塩。

【請求項15】 (+)-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)-2-[4-[(3S)-3-(ピロリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステル又はその塩。

【請求項16】 (+)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸エチルエステル又はその塩。

【請求項17】 請求項1～16のいずれか1項記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する血液凝固抑制剤又は血栓もしくは塞栓の予防・治療剤。

【請求項18】 脳梗塞、脳血栓、脳塞栓、一過性脳虚血発作(TIA)、心筋梗塞、不安定狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工血管術後及び人工弁置換後の血栓形成、経皮的経管式冠動脈形成術(PTCA)もしくは経皮的経管式冠動脈再開通療法(PTCR)の血行再建後の再開塞、及び体外循環時の血栓形成から選ばれる疾病の予防・治療剤である請求項17記載の予防・治療剤。

【手続補正書】

【提出日】平成10年8月20日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

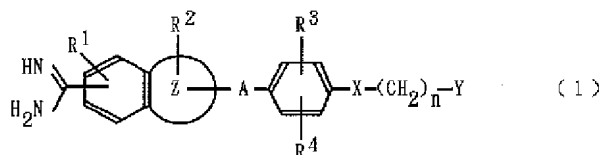
【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

【化1】

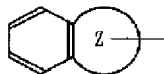


〔式中、R¹ は水素原子又は低級アルコキシ基を示し；R² は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基又はアルコキシカルボニルアルキル基を示し；R³ は水素原子、カルボキシル基、アルコキシカル

ボニル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシアルコキシ基又はアルコキシカルボニルアルコキシ基を示し；R⁴ は水素原子、水酸基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示し；nは0～4の数を示し；Aは1～2個のヒドロキシアルキル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキルもしくはアルコキシカルボニルアルキル基が置換していてもよい炭素数1～4のアルキレン基を示し；Xは単結合、酸素原子、硫黄原子又はカルボニル基を示し；Yは、低級アルキル、低級アルカノイル、カルバモイル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、ホルムイミドイル、アルカノイミドイル、ベンズイミドイル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルキルカルボニルアルキル、アミノアルキル、アルカノイルアミノ、アルカノイルアミノアルキル、イミノ及びアルコキシカルボニルイミノ基から選ばれる置換基を有していてもよい飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基もしくは環状炭化水素基；又はアミノ部分に低級アルキル、ピロリジニル、ピラジル、カルバモイル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、低級アルカノイル、ホルムイミドイル、アルカノイミドイル、ベン

ズイミドイル及びアルコキシカルボニル基から選ばれる置換基を有していてもよいアミノ基又はアミノアルキル基を示し；

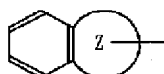
【化2】



で示される基は、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ナフチル、テトラヒドロナフチル及びインダニルより選ばれる基を示す〕で表わされる芳香族アミジン誘導体又はその塩。

【請求項2】

【化3】



で示される基が、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、インドリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ナフチル及びテトラヒドロナフチルより選ばれる基からなる請求項1記載の芳香族アミジン誘導体又はその塩。

【請求項3】 飽和又は不飽和の5～6員環の複素環式基が、ヘテロ原子として1～2個の窒素原子又は酸素原子を含むものである請求項1又は2記載の芳香族アミジン誘導体又はその塩。

【請求項4】 2-[4-[(1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項5】 (+)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項6】 (2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項7】 (2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸 塩酸塩 5水和物

【請求項8】 (2R)-2-[4-[(3R)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項9】 2-[4-[(1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項10】 (+)-2-[4-[(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項11】 2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項12】 (+)-2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸又はその塩。

【請求項13】 3-(7-アミジノ-2-ナフチル)-2-[4-[(3S)-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステル又はその塩。

【請求項14】 (+)-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)-2-[4-[(3S)-3-(ピロリジニル)オキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステル又はその塩。

【請求項15】 (+)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸エチルエステル又はその塩。

【請求項16】 請求項1～15のいずれか1項記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する血液凝固抑制剤又は血栓もしくは塞栓の予防・治療剤。

【請求項17】 脳梗塞、脳血栓、脳塞栓、一過性脳虚血発作(TIA)、心筋梗塞、不安定狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工血管術後及び人工弁置換後の血栓形成、経皮的経管式冠動脈形成術(PTCA)もしくは経皮的経管式冠動脈再開通療法(PTCR)の血行再建後の再開塞、及び体外循環時の血栓形成から選ばれる疾病の予防・治療剤である請求項16記載の予防・治療剤。